

DES MOYENS DE DÉTERMINATION DE L'ACIDOSE

PAR LE LABORATOIRE

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le Mardi 27 Janvier 1925

POUR OBTENIR LE GRADE DE

DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ DE NANCY

Mention « MÉDECINE »

PAR

WILWERTZ Edouard

né à Echternach (Luxembourg), le 10 octobre 1898

EXAMINATEURS DE LA THÈSE :	{	MM. ÉTIENNE, professeur.....	Président
		ROBERT, professeur.....	
		J. PARISOT, agrégé.....	Juges.
		P. MATHIEU, agrégé.....	

Le Candidat répondra aux questions qui lui seront posées sur les diverses parties de l'enseignement médical.

NANCY

IMPRIMERIE M. COLIN, 11, RUE DES QUATRE-ÉGLISES

1925

DES MOYENS DE DÉTERMINATION DE L'ACIDOSE

PAR LE LABORATOIRE

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le Mardi 27 Janvier 1925

POUR OBTENIR LE GRADE DE

DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ DE NANCY

Mention « MÉDECINE »

PAR

WILWERTZ Edouard

né à Echternach (Luxembourg), le 10 octobre 1898



EXAMINATEURS DE LA THÈSE :

{	MM. ÉTIENNE, professeur	Président
	ROBERT, professeur	Juges.
	J. PARISOT, agrégé	
	P. MATHIEU, agrégé	

Le Candidat répondra aux questions qui lui seront posées sur
les diverses parties de l'enseignement médical.

NANCY

IMPRIMERIE M. COLIN, 41, RUE DES QUATRE ÉGLISES

1925

UNIVERSITÉ DE NANCY — FACULTÉ DE MÉDECINE

Doyen : M. L. SPILLMANN, ✱, I ②.

Assesseur : M. E. SIMON, ✱, I ②.

Doyen honoraire : M. F. GROSS, O ✱, I ②.

Professeurs honoraires : MM. A. NICOLAS, ✱, I ② ; A. PRENANT, ✱, I ② ;
F. GROSS, O ✱, I ② ; A. HERRGOTT, O ✱, I ② ; WEISS, O ✱, I ②.

Professeurs.

Chimie médicale et toxicologie.....	M. L. GARNIER, I ②.
Hygiène.....	M. E. MAGÉ, ✱, I ②.
Clinique médicale.....	M. E. SIMON, ✱, I ②.
Histoire naturelle médicale.....	M. P. VUILLEMIN, ✱, I ②.
Médecine légale.....	M. P. PARISOT, O ✱, I ②.
Clinique des maladies des enfants.....	M. P. HAUSHALTER, ✱, I ②.
Anatomie pathologique.....	M. L. HOCHÉ, ✱, I ②.
Clinique médicale.....	M. G. ETIENNE, ✱, I ②.
Clinique chirurgicale.....	M. A. VAUTRIN, ✱, I ②.
Clinique des maladies syphilitiques et cutanées.....	
Clinique de chirurgie infantile et d'orthopédie.....	M. L. SPILLMANN, ✱, I ②.
Physiologie.....	M. R. FROELICH, ✱, I ②.
Clinique obstétricale et Accouchements.....	M. M. LAMBERT, ✱, I ②.
Histologie.....	M. A. FRUHNHOLZ, ✱, I ②.
Anatomie descriptive.....	M. R. COLLIN, ✱, I ②.
Clinique d'oto-rhino-laryngologie.....	M. M. LUCIEN, ✱, I ②.
Clinique des voies urinaires.....	M. P. JACQUES, ✱, I ②.
Clinique chirurgicale.....	M. P. ANDRÉ, ✱, I ②.
Pathologie interne et clinique médicale propédeutique.....	M. G. MICHEL, ✱, I ②.
Physique médicale.....	M. L. RICHON, ✱, I ②.
Chimie médicale.....	M. DUFOUR, ✱, I ②.
	M. H. ROBERT, I ②.

Chargés de cours complémentaires.

Accouchements (cours théorique). . . .	L. JOB, ✱, I ②, agrégé.
Clinique des maladies tuberculeuses (I) .	M. M. PERRIN, ✱, I ②, agrégé.
Thérapeutique.....	M. M. PERRIN, ✱, I ②, agrégé.
Clinique des maladies tuberculeuses (I) .	M. J. PARISOT, O ✱, I ②, agrégé.
Pathologie expérimentale et pathologie générale.....	M. J. PARISOT, O ✱, I ②, agrégé.
Pathologie externe.....	M. A. BINET, I ②, agrégé libre.
Clinique chirurgicale élémentaire (I).....	M. BINET, I ②, agrégé libre.
Clinique des maladies contagieuses.....	M. L. CAUSSADE, A ②, agrégé.
Clinique ophtalmologique.....	M. P. JEANDELIZE, A ②, agrégé.
Clinique des maladies mentales.....	M. R. LALANNE, I ②.
Cours d'hydrologie.....	M. M. PERRIN, ✱, I ②, agrégé.
Médecine opératoire.....	M. M. BARTHÉLEMY, ✱, I ②, agrégé.
Electrothérapie et radiologie.....	M. LAMY, I ②, agrégé.
Education physique.....	P. MATHIEU, A ②, agrégé.

Agrégés en exercice

M. M. PERRIN, ✱, I ②.	M. P. JEANDELIZE, A ②.	M. WATRIN, ✱, I ②.
M. G. THIRY, ✱, I ②.	M. L. CAUSSADE, A ②.	M. HAMANT, I ②.
M. J. PARISOT, O ✱, I ②.	M. M. BARTHÉLEMY, ✱, I ②.	M. CORNIL, I ②.
M. P. MATHIEU, A ②.	M. LAMY, I ②.	M. DE LAVERGNE, I ②.
M. L. JOB, ✱, I ②.	M. MUTEL, ✱, A ②.	

Agrégés libres

MM. FÉVRIER, G O ✱, I ② ; G. GROSS, ✱, I ② ; S. REMY, I ② ;
M. BUSQUET, I ② ; BINET, I ② ; FAIRISE, A ②.

M. A. PACAUD, I ②, Secrétaire.

M. F. LAMBERT DES CILLEULS, ✱, ②, I ②, Secrétaire honoraire.

(1) Fondation de l'Université.

La Faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend ni les approuver ni les imputer.

A MON PÈRE ET A MA MÈRE,

Hommage de tendresse filiale et de reconnaissance.

A MES FRÈRES ET SOEURS.

A MES AMIS.

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE :

Monsieur le Professeur G. ÉTIENNE,
Professeur de Clinique médicale,
Membre correspondant de l'Académie,
Chevalier de la Légion d'honneur,
Chevalier de l'Ordre de la Couronne de Chêne
du Luxembourg,

à qui nous devons la meilleure partie de notre instruction médicale. Il fut toujours pour nous un maître bienveillant et bon. Nous rendons hommage à sa haute autorité scientifique, et l'assurons de toute notre vénération et de notre profonde reconnaissance.

A MES JUGES :

Monsieur le Professeur ROBERT.

Monsieur le Professeur agrégé J. PARISOT,
Officier de la Légion d'honneur.

Monsieur le Professeur agrégé P. MATHIEU.

A TOUS MES MAÎTRES DE LA FACULTÉ.

INTRODUCTION

Le terme « acidose » n'a pas encore reçu, jusqu'à l'heure actuelle, une définition précise. NAUNYN appelait acidose l'intoxication causée par les acides diacétique et β -oxybutyrique, circulant en excès dans l'organisme. Les auteurs anglais et américains la définissent comme une hypoalcalinité ou une diminution de la réserve alcaline du sang ; LUBLIN, un état d'hyperacidité pathologique du sang et des tissus.

La définition que M. LABBÉ donne de l'acidose, résume toutes les autres et c'est à elle que, faute de mieux, nous nous rallierons. Pour cet auteur, l'acidose est un état toxique, caractérisé :

1° Par un syndrome clinique, dont les allures sont assez diverses, mais dont les principaux symptômes sont la dyspnée, les vomissements, les troubles mentaux, la somnolence et le coma ;

2° Par l'élimination urinaire de corps acétoniques, d'acides aminés et d'ammoniaque en excès ;

3° Par l'abaissement de l'alcalinité des humeurs et du taux de l'acide carbonique du sang.

L'état d'acidose est donc conditionné par une intoxication acide de l'organisme. L'excès d'acides peut résulter d'une surproduction, grâce à un trouble du métabolisme,

mais encore par déficience de la fonction de destruction ou d'élimination des acides normalement produits dans les échanges nutritifs. Le résultat, dans les deux cas, est le même et se traduit par des symptômes cliniques dont nous rappellerons brièvement les plus importants : Céphalée plus ou moins intense ; vertiges ; douleurs, localisées souvent à l'épigastre ; somnolence accompagnée quelquefois d'agitation et d'insomnie nocturnes ; troubles mentaux divers ; dyspnée, sans cyanose, ni symptôme pulmonaire révélé à l'auscultation ; anorexie, diarrhée, vomissements ; tachycardie et diminution de la pression artérielle.

Suivant la prédominance d'un quelconque de ces signes, on a décrit des formes latente, somnolente et comateuse, délirante, dyspnéique, émétisante.

L'acidose est un syndrome qu'on rencontre dans un grand nombre d'affections. Nous en énumérons, pour mémoire, les plus essentielles : le diabète vient en premier lieu, quoique, d'après les statistiques récentes, il ne donne pas le plus gros pourcentage ; l'acidose des vomissements cycliques des enfants et des vomissements incoercibles des femmes enceintes ; l'acidose des affections graves du tube digestif et du jeûne prolongé ; l'acidose des inflammations aiguës des viscères abdominaux (appendicite, salpingite, cholécystite et péricholécystite) ; acidose des fébricitants, acidose hépatique, acidose des intoxications par les anesthésiques ; acidose des shockés ; acidose des maladies cardio-rénales.

Cette simple énumération montre que l'acidose est un syndrome polymorphe. Elle fait deviner quelle place importante ce syndrome occupe dans la pathologie humaine. L'évolution habituelle progresse vers le coma

catastrophal et les difficultés bien connues du traitement de ce coma plaident pour la nécessité qu'éprouvent les cliniciens d'aujourd'hui de dépister l'acidose à son début.

L'étude clinique des symptômes qui, dans l'acidose, sont des plus vagues, ne peut pas se passer du laboratoire qui prend ici une place prépondérante. Nous sommes loin de vouloir sacrifier la première au second ; au contraire, c'est pour l'étude de l'acidose que se vérifie encore cette idée directrice de BOUCHARD qui est l'union étroite de la clinique et du laboratoire, sans laquelle nous avons aujourd'hui la certitude que rien de complet ne peut exister en matière de diagnostic, de pronostic ou de traitement.

Sous l'inspiration de M. le Professeur ETIENNE, nous avons entrepris ce modeste travail, dans lequel nous essayons de passer en revue les principaux moyens de laboratoire permettant d'aider à l'établissement d'un diagnostic d'acidose et d'en suivre l'évolution. Nous avons négligé de parti-pris la clinique, notre but n'étant pas d'étudier le syndrome acidose, mais de faire une étude critique des méthodes de laboratoire les plus connues.

Jusqu'en ces derniers temps, on s'est trop contenté de la clinique seule pour soigner les malades atteints d'acidose. Cela est d'ailleurs bien compréhensible. La plupart des méthodes proposées par les auteurs, tout en donnant des résultats quelquefois peu précis, étaient d'une technique des plus compliquées. Aujourd'hui que ces méthodes ont été très simplifiées et qu'elles sont même moins difficiles à exécuter que bien d'autres, employées pourtant tous les jours (par exemple constante d'Ambard, déviation du complément, etc.), il n'est plus permis de les ignorer et de ne pas en faire profiter les malades. Nous devons reconnaître qu'elles commencent à être accueillies en

France, dans les laboratoires d'expérimentation. Dans les journaux médicaux, on en trouve des descriptions très sommaires et souvent incomplètes et qui sont peu faites pour contribuer à leur vulgarisation.

Nous avons essayé d'exposer ces méthodes et d'indiquer brièvement, quand et comment il faut s'en servir dans la pratique. La crainte de sortir des limites des notions élémentaires et de compliquer inutilement le problème, nous a conduit à rester bien incomplet. Le sacrifice que nous avons fait d'une foule de choses très intéressantes est largement récompensé, s'il a contribué à rendre compréhensible, au médecin, le problème si complexe de l'acidose, et à montrer l'intérêt qu'il peut en tirer pour le grand bien de ses malades.

CHAPITRE PREMIER

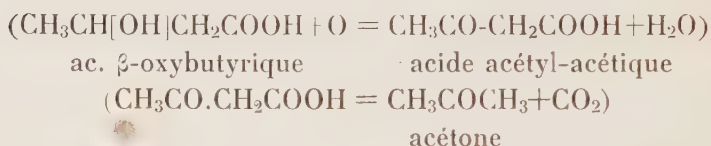
Historique

Ce n'est que dans la seconde moitié du siècle dernier qu'a été introduit dans la littérature médicale la conception de l'état d'acidose. Les vieux cliniciens ne se lassaient pas de penser, sans toutefois pouvoir le prouver, que certains états morbides relevaient d'une intoxication par des acides connus ou inconnus.

Depuis 1850 environ, on savait que l'on pouvait trouver de l'acétone et de l'acide acétyl-acétique dans le corps de certains diabétiques. C'est à NAUNYN que revient le mérite d'avoir décrit, le premier, cet état spécial sous le nom d'acidose, d'en avoir donné une définition et une conception qui, si elles ne sont plus acceptées aujourd'hui par tous les auteurs, ont pourtant déclenché une série de travaux éminents.

En 1883, HALLERVORDEN avait remarqué dans la clinique de NAUNYN à Königsberg que, chez certains diabétiques, il existait une augmentation dans l'excrétion ammoniacale. STADELMANN s'empressait de voir dans ce

fait l'effet secondaire de la présence d'un acide neutralisable qu'il pensait être l'acide crotonique. Un an plus tard, MINKOWSKI, en même temps que KÜLZ, mais indépendamment de lui, démontra qu'il s'agissait en réalité de l'acide β -oxybutyrique. Il émit ensuite l'hypothèse de la genèse de l'acétone et de l'acide acétyl-acétique aux dépens de l'acide β -oxybutyrique d'après la réaction suivante :



Ce fut un grand pas en avant dans la pathogénie de l'acidose. Jusque-là on avait pensé que les corps acétoniques dérivait des hydrates de carbone. A ce moment en effet, on établit la doctrine qui a prévalu jusqu'au commencement de notre siècle : les corps acétoniques se forment aux dépens des albumines de l'organisme par l'intermédiaire de l'acide β -oxybutyrique.

La découverte de l'acide β -oxybutyrique présentait une autre importance dans le fait trouvé par STADELMANN et qui existe dans la ressemblance entre les symptômes de l'intoxication acide expérimentale que WALTER avait étudiée en 1877 sur des lapins, et ceux qu'on rencontre dans le coma diabétique, caractérisé essentiellement par l'excrétion maxima de cet acide β -oxybutyrique. Il surgit alors un problème non encore résolu à l'heure actuelle : le coma diabétique est-il la conséquence d'une accumulation d'acides (intoxication acide de STADELMANN), ou prend-il son origine dans une action toxique spéciale de l'acide β -oxybutyrique (KLEMPERER et LÉPINE) ?

Le cadre de l'acidose commençait à s'élargir. On avait trouvé des corps cétoniques chez des fébricitants non diabétiques. Il ne pouvait donc pas s'agir d'un syndrome d'origine exclusivement diabétique et le problème prenait du coup une importance spéciale. C'est alors que l'école de NAUNYN entreprit des travaux considérables, basés sur les observations cliniques et l'expérimentation en série. Elle put ainsi établir une base solide, sur laquelle la doctrine de l'acidose a pu évoluer.

MINKOWSKI avait trouvé de l'acétone dans les urines d'un chien dépancréatisé. Cinq ans plus tard, en 1894, WEINTRAUD a pu montrer qu'un chien, intoxiqué par de l'oxyde de carbone, était incapable de transformer en CO_2 , comme le fait un chien normal, le β -oxybutyrate de soude, injecté sous la peau, mais qu'il l'éliminait, incomplètement oxydé, sous forme d'acide diacétique et d'acétone. Il en conclut que le manque d'oxygène dans les tissus gênait l'oxydation complète. De même, le chien atteint de diabète expérimental (par ablation du pancréas) réagissait à l'absorption d'acide β -oxybutyrique par une élimination d'acide diacétique et d'acétone, ainsi que d'acide β -oxybutyrique non décomposé. « Ici, dit WEINTRAUD, ce n'est pas le manque d'oxygène dans les tissus qui est la cause de l'excrétion, mais c'est l'incapacité des tissus d'employer l'oxygène absorbé pour l'oxydation de ces substances. » Cet auteur cherchait donc la cause de la cétonurie dans un trouble de la fonction d'oxydation de certains tissus. Sa théorie fut confirmée par des recherches ultérieures.

Déjà en 1822, BIERMER-JAENIKE et EBSTEIN avaient montré qu'un régime riche en substances albuminoïdes, mais dépourvu d'hydrates de carbone, produisait l'apparition dans les urines d'acide acétyl-acétique. ROSENFELD montra

ensuite qu'on pouvait interrompre cette élimination par l'ingestion d'hydrates de carbone. Il découvrit également l'acidose du jeûne chez les diabétiques et pouvait confirmer le fait soupçonné par HIRSCHFELD que même un homme sain pouvait réagir sous des conditions déterminées par une excrétion d'acide diacétique et d'acétone. Les conclusions de ROSENFELD en 1895 établissent que la formation de l'acide diacétique se base probablement plutôt sur la diminution des hydrates de carbone que sur l'augmentation des substances albuminoïdes.

Plus tard, en 1906, après que Magnus LÉVY avait démontré que les corps cétoniques dérivait essentiellement des graisses et que SCHWARZ, EMBDEN et BAER avaient trouvé que dans le foie, libéré de glycogène, il se forme de la graisse qu'on peut chasser rapidement par introduction dans la circulation d'hydrates de carbone, ROSENFELD a pu écrire : « Nous pouvons donc imaginer que ce dépôt de graisses dans le foie est une conséquence de leur non combustion, dont la cause réside dans l'absence d'hydrates de carbone ayant le rôle d'un agent de catalyse, transporteur d'oxygène, pour les graisses. La disparition des graisses consiste en leur oxydation au moyen des hydrates de carbone. Il faut cependant considérer les graisses comme matériaux de combustion, non pas comme matière inflammable : « Les hydrates de carbone sont les allumettes qui mettent le feu aux graisses ! »

Cette action anticétoplastique, comme l'a dénommée SATTA, expliquait d'un coup la cétonurie du diabète ainsi que d'autres maladies, telles que les vomissements incoercibles de la grossesse, le cancer de l'œsophage, l'inanition des aliénés, puisque, dans ces cas, il devait toujours y avoir un jeûne hydrocarboné. Au Congrès de médecine

interne de 1900, LÉON SCHWARZ disait : « Toutes les fois que le besoin de calories de l'organisme n'est pas couvert par une combustion d'hydrates de carbone, mais exclusivement, ou en grande partie, par une combustion de graisses, il apparaît une excrétion d'acétone. Tel chez l'homme sain, par une carence hydrocarbonée et dans le jeûne ; chez le diabétique, même en dehors du jeûne hydrocarboné, parce qu'il est incapable de brûler ces hydrates de carbone. Cela paraît ramener à une grande simplicité le problème de la cétonurie diabétique et tous les faits connus sur la cétose s'expliquent sans contradiction. » En d'autres termes : L'acidose diabétique est un effet physiologique (LANDERGREN, FORSSNER).

La doctrine de l'origine albuminoïde des corps cétoniques reçut son coup de grâce par Magnus LÉVY en 1897. Déjà, avant lui, GEELMUYDEN et RUMPF avaient émis l'hypothèse que ces corps cétoniques dérivait des graisses. Des expériences furent faites, soit sur des diabétiques, soit sur des animaux dépancréatisés (MIXKOWSKI et V. MEHRING), ou plutôt sur des chiens, chez qui l'on produisit l'acidose par le jeûne combiné à l'administration de phloridzine. Par des variations dans les conditions de nutrition, on étudiait d'abord l'influence sur l'oxydation de l'acétone, mais les nombreux essais n'ont pas réussi à mettre les auteurs d'accord. C'est alors que SCHWARZ, dans une série de travaux de 1897 à 1900, s'adressait à des substances qui, *in vitro*, produisent de l'acide β -oxybutyrique. Il trouva que, chez le diabétique, l'acétonurie augmente considérablement après absorption d'acide butyrique, valérianique et capronique. Ce fut encore le point de départ de recherches considérables du même ordre, faites par l'école de NAUNYN, ainsi que par EMBDEN et ses

collaborateurs. Il s'agissait d'étudier, au point de vue acétonurie, les divers acides aminés, de même que les acides gras. Des recherches d'EMDEN, SALOMON et SCHMIDT, de VON BAER et BLUM, de BORCHARDT et LANGE et de bien d'autres, il résulta que certaines de ces substances étaient des générateurs d'acide β -oxybutyrique, que d'autres ne l'étaient pas. Parmi les premières ils citèrent la leucine, la tyrosine et la phénylalanine, ainsi que les acides gras, tels que l'acide butyrique, capronique, caprylique, palmitique, oléique et stéarique, tandis que les secondes étaient représentées surtout par des acides aminés tels que le glycocolle, l'alanine, la valine, l'acide asparaginique et l'acide glutamique et les acides gras qui sont l'acide propionique et n-valérianique. Se basant sur ces faits, les auteurs ont établi des lois sur la dégradation des corps gras dans l'organisme, que Magnus LÉVY a énoncé comme suit :

1° Un corps ne peut se transformer en acide β -oxybutyrique que s'il dispose d'une chaîne droite d'au moins 4 atomes de carbone qui ne sont pas encore largement dégradés ;

2° Les acides avec moins de 4 atomes de carbone (acide glycolitique, propionique, lactique, malique), et

3° Les acides contenant 4 atomes de C en une chaîne dicotomisée (acide isobutyrique et oxy-isobutyrique) ne donnent pas d'acide β -oxybutyrique ;

4° Il ne se fait pas de réduction en acide β -oxybutyrique d'acides composés d'une chaîne droite de 4 atomes de carbone, mais qui sont oxydés plus haut que l'acide β -oxybutyrique ;

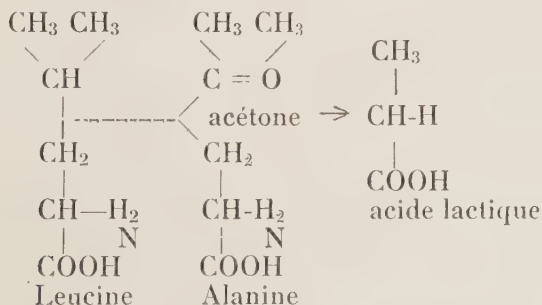
5° Des acides gras inférieurs contenant plus de 4 atomes de C, il n'y a que ceux qui possèdent un nombre pair

d'atomes de carbone (C^4 , C^6 , C^8 , C^{10}) qui donnent de l'acide β -oxybutyrique, tandis que les impairs (C^5 , C^7 , C^9) n'en forment pas (EMBDEN et MARX) : un générateur typique d'acide β -oxybutyrique est l'acide butyrique ;

6° La dégradation des acides gras se fait par oxydation dans la position β , suivie d'une soustraction de 2 atomes de carbone (β -oxydation de KNOOP, EMBDEN).

[L'assertion disant que les acides gras supérieurs des graisses alimentaires et de l'organisme se transforment également en acide β -oxybutyrique par suppression de 2 atomes du groupe carboxyle, n'est pas encore démontrée irréfutablement, s'appuie cependant d'après Magnus Lévy sur le fait que, dans le coma, l'organisme élimine quelquefois 100 à 150 grammes de corps acétoniques par vingt-quatre heures. Toutes les ressources autres de l'organisme seraient donc bien insuffisantes dans ce cas.]

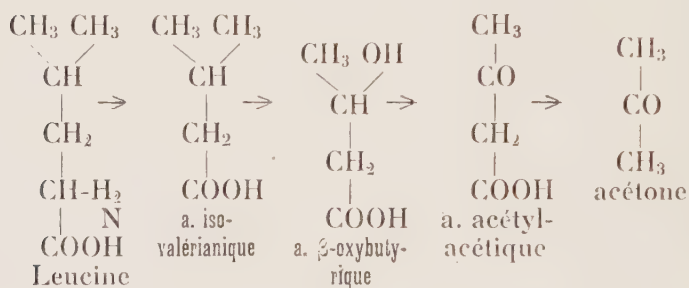
D'après V. NOORDEN et EMBDEN, la formation de l'acétone aux dépens de la leucine a lieu par séparation primaire entre l'atome β et γ :



L'atome formé de cette manière peut être ramené directement au groupe de l'Isopropyl, surtout que EMBDEN, SALOMON et SCHMIDT ont démontré qu'un corps isomère

à la leucine, l'acide α -aminonormal ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHNH}_2\text{-COOH}$) n'est pas capable de donner de l'acétone.

V. BAER et BLUM soutiennent cependant que la dégradation de la leucine se fait d'après la loi d'EMBDEN. Il se formerait d'abord de l'acide iso-valérianique et puis, par substitution d'un groupe méthyl par un groupe hydroxyl, de l'acide β -oxybutyrique :



Les recherches ultérieures ont permis d'établir que les acides gras et les acides aminés correspondants s'opposent quant à leur faculté, de former de l'acide β -oxybutyrique (EMBDEN, SALOMON et SCHMIDT). Puis FRIEDMANN a montré la formation synthétique de l'acide β -oxybutyrique aux dépens de 2 molécules d'aldéhyde (par condensation à l'aldol) :

- I. $\text{CH}_3\text{COH} + \text{CH}_3\text{COH} \rightarrow \text{CH}_3\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{COH}$
- II. $\text{CH}_3\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{COH} + \text{O} = \text{CH}_3\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{COOH}$
- III. $\text{CH}_3\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{COOH} + \text{O} = \text{CH}_3\text{COCH}_2\text{COOH} + \text{H}_2\text{O}$
- IV. $\text{CH}_3\text{COCH}_2\text{COOH} = \text{CH}_3\text{COCCH}_3 + \text{CO}_2$

Voilà la fonction cétogène de certains acides aminés et acides gras. Mais depuis BORCHARDT, V. BAER et BLUM, et SATTA, nous savons que d'autres possèdent une fonction

anticétogène (par exemple le glycocolle, l'alanine, l'acide glutamique, l'acide oxalique, la glucosamine). Ce sont cependant les hydrates de carbone qui possèdent le plus grand pouvoir anticétogène.

En 1904, AMALGIA et EMBDEN, à l'aide d'expériences de perfusion sur le foie frais avec du sang normal, avaient constaté que l'acétone se formait dans le foie. Ils ont établi à ce moment l'axiome que le foie pouvait être considéré comme lieu de formation des corps cétoniques. EMBDEN et ses collaborateurs reprirent ces expériences pour démontrer maintenant que le foie possédait en même temps une propriété puissante de destruction de l'acide acétyl-acétique (EMBDEN et MICHAUD). Cette fonction, toutefois, lui est commune avec d'autres organes tels que la rate, le rein, le poumon, les muscles. Dans le foie, la fonction est exaltée par la teneur en hydrates de carbone facilement combustibles, tels que le glycogène et le lévulose, tandis que le glucose, moins combustible, a peu d'action (ISAAC et EMBDEN).

Toutes ces recherches sur la pathogénie de l'acidose et le mécanisme intime de la formation et de la destruction des corps cétoniques dans l'organisme étaient loin de résoudre le problème. Bien au contraire, elles l'ont approfondi. D'ailleurs, l'étude de l'acidose s'était déjà élargie sur des bases physico-chimiques. HÖBER avait compris le caractère physico-chimique du sang et il avait fait une récapitulation des conceptions sur son chimisme. En 1900, il introduisit la « réaction actuelle », c'est-à-dire l'application au sang des notions de concentration en ions H de MICHAELIS. Il pouvait ainsi démontrer que le sang n'est pas une solution fortement alcaline, comme on avait pensé jusqu'alors grâce aux recherches titrimétriques anciennes.

Les procédés nouveaux apprirent que, dans le sang, le nombre des ions OH ne dépasse que très peu celui des ions H. Quand il se produit de l'acidose, le sang ne devient pas acide, mais on assiste à des phénomènes plus complexes. Avec une énergie tenace, l'organisme cherche à maintenir une concentration en ions H déterminée ($\text{pH} \approx 7,35$, HENDERSON), qui est une condition *sine qua non* du bon fonctionnement des réactions vitales. Il y arrive grâce aux facultés « tampons » des bicarbonates du sang, de certains corps albuminoïdes (hémoglobine) et des phosphates. De l'acide pathologique il ne circule qu'une partie extrêmement petite à l'état libre ; la plus grande partie s'est transformée en sel grâce à la combinaison avec une base puisée dans les réserves alcalines du sang. De cette façon, l'acide pathologique libère l'acide carbonique des carbonates alcalins. Ce dernier s'élimine par une surventilation pulmonaire compensatrice (hyperpnée du coma diabétique).

Nous sommes arrivé au point où le problème de l'acidose devient un véritable chaos, le terme « acidose » ne répondant plus à des idées précises. Si jusqu'ici on y avait compris la production dans l'organisme et l'élimination d'acides anormaux, les notions nouvelles de l'équilibre acido-basique du sang et de sa réserve alcaline réussirent à ébranler les bases de ces vieilles conceptions. On avait découvert d'autres types d'intoxications acides et on les appela encore acidose. C'est ainsi que STRAUB avait trouvé de l'acidose dans l'urémie, HASSELBACH et WARD chez des sujets normaux pendant leur séjour dans les hautes montagnes et même après un travail musculaire important (STRAUB, BECKMANN, ERDT et METTENLEITER). Ces états d'acidose n'étaient, pour la plupart, pas caractérisés par

une hyperproduction des corps cétoniques, mais par d'autres acides organiques, tels que les acides lactique, succinique, butyrique, caprique, formique, crotonique, propionique, acétique, etc.

Ce furent les auteurs américains qui essayèrent de mettre un peu d'ordre dans les idées. ALLEN, en 1917, proposa d'appeler « Ketosis » ou cétose l'état bien spécial des conditions du métabolisme qui donne naissance à une hyperproduction de corps cétoniques, tandis que ROWNTREE appela « cétonurie » l'excrétion de ces corps par les urines. L'état de cétose prend une signification spéciale qui est celle de renseigner sur la manière dont s'accomplit le métabolisme des graisses ou des acides aminés dans l'organisme. Suivant l'effet qu'il produit sur la réserve alcaline du corps, il engendre l'acidose proprement dite. Il faut cependant dire que les cas, dans lesquels une forte cétose ne s'accompagne pas d'acidose, sont encore peu fréquents dans la littérature. Il n'en est pas de même pour les états de cétose légère ou moyenne ; et depuis que les auteurs américains y ont attiré l'attention des chercheurs, les faits se multiplient tous les jours.

Nous entrons ainsi dans la phase toute récente des recherches sur l'acidose qui, à partir de ce moment, signifie un trouble dans l'équilibre acide-base dans l'organisme, se traduisant par une baisse dans la réserve alcaline. HENDERSON a publié en 1909 un travail important, dans lequel il expose des données précises reposant sur de nombreuses expériences personnelles, ainsi que sur les documents qu'ont fourni ses prédécesseurs, tels que WALTER, MINKOWSKI, KRAUS et MEYER et bien d'autres. Pour lui, l'état d'acidose est lié à la nutrition intime des tissus. Les échanges gazeux aboutissent finalement à la formation

d'acide carbonique qui circulera dans le sang en majeure partie sous la forme de carbonates alcalins. Tout acide introduit déplacera l'acide carbonique des carbonates. Cet acide carbonique libéré produira une stimulation du centre respiratoire, qui aura comme conséquence une augmentation dans l'élimination du CO_2 par les poumons. La réserve alcaline, qui est constituée presque entièrement par les carbonates, se trouve donc diminuée. C'est ainsi que HENDERSON arrive à penser, et il l'a démontré expérimentalement, qu'à une tension en CO_2 égale, il existe une relation étroite entre l'alcalinité vraie et la teneur du sang en acide carbonique. Il établit également qu'il existe un parallélisme frappant entre la concentration en bicarbonate de soude du sang et la concentration de ses autres substances capables de neutraliser les acides. En d'autres termes : La teneur du sang en acide carbonique est proportionnelle à son pouvoir de neutralisation physiologique.

Dès ce moment on avait donc trouvé un moyen précis, quoique indirect, pour déterminer l'intensité des changements produits par l'introduction d'acides dans l'organisme. Les recherches basées sur ce principe avaient en outre l'avantage de présenter de grandes variations dans les valeurs finales pour des changements fort réduits dans la réaction du sang.

A l'aide des méthodes, basées sur ces notions, les auteurs ont pu attaquer avec fruit l'étude de la réserve alcaline et des effets que son altération produit sur l'équilibre acide-base. Les travaux de SØRENSEN et MICHAELIS ont permis des recherches précises sur la réaction actuelle du sang. CLARK, en 1920, approfondit nos connaissances sur les substances tampons ; ses travaux ont été repris et

élargis par VAN SLYKE en 1921, par DOISY, EATON et CHOUKE en 1922.

Il serait trop long de vouloir citer tous les auteurs qui, en ces dernières années, ont contribué, par des recherches nombreuses, à l'étude du problème de l'acidose qui, à mesure que progressent nos connaissances, tend à devenir de plus en plus complexe. L'exposé de ces recherches qui, pour une grande partie, ont été faites par les auteurs américains, trouverait plutôt sa place dans un travail moins élémentaire que celui que nous nous sommes proposé de présenter ici.

CHAPITRE II

Cétose et Cétonurie

Il est tout naturel que, pour l'étude de la détermination du degré d'intoxication acide de l'organisme, on s'adresse à la recherche et à l'évaluation de la quantité de ces acides qui sont en cause. Par des recherches nombreuses on a constaté que les corps acétoniques (acide β -oxybutyrique, acide acétyl-acétique, acétone) tiennent une place prépondérante dans cette intoxication. Leur accumulation dans l'organisme produit la cétose, leur élimination par les urines, la cétonurie. Sans tenir compte de la façon dont l'organisme réagit à leur égard, l'étude de l'accumulation et de l'élimination des corps acétoniques nous fournit un moyen précieux pour déterminer le degré du trouble fonctionnel qui les engendre.

L'aide puissant et, pour ainsi dire, indispensable, que la recherche de la cétose et de la cétonurie apporte à l'étude de la pathogénie de l'acidose et de l'hygiène alimentaire des acidotiques n'est plus à démontrer. DESGREZ, BIERRY et RATHERY l'ont prouvé suffisamment dans une étude récente sur les régimes équilibrés et corps gras dans

la ration des diabétiques, parue dans la *Presse Médicale* du 5 novembre 1924. Elle permet encore de suivre de près l'évolution d'un cas donné, d'en apprécier l'aggravation ou l'amélioration.

Dans le but de pouvoir suivre l'évolution d'un cas d'acidose par des analyses fréquentes et même journalières, nous nous sommes efforcé de chercher une méthode, à la fois rapide et précise. Les procédés qui ont été proposés par les différents auteurs sont nombreux. Dans ce qui va suivre, nous en ferons une petite étude critique et nous décrirons celui auquel nous avons arrêté notre choix.

Analyses qualitatives

Pour l'étude des méthodes de laboratoire, concernant la détermination de la cétonurie, il faudra distinguer les analyses qualitatives des méthodes quantitatives ou de dosage. Les premières sont les réactions bien connues pour la recherche de l'acétone et de l'acide diacétique dans les urines. Nous nous contenterons donc de les rappeler brièvement :

1° Recherche de l'acétone

- a) Réaction de LEGAL, au nitroprussiate de soude ;
- b) Réaction de LIEBEN et LE NOBEL, à l'iode de potassium ;
- c) Réaction de DÉNICÈS, au sulfate mercurique ;
- d) Réaction de FROMMER, à l'aldéhyde salicylique ;
- e) Réaction de PENZOLDT, à l'aldéhyde benzoïque ortho-nitré ;
- f) Réaction de VOURNAZOS, à l'aniline et l'iode sublimé,

2° Recherche de l'acide acétyl-acétique

- a) Réaction de GERHARDT, au perchlorure de fer ;
- b) Réaction de BONDI et SCHWARTZ à l'iode ;
- c) Réaction de RIEGLER-LINDEMANN, à l'iode et au chloroforme ;
- d) Diazoréaction d'ARNOLD, à l'acide chlorhydrique et l'éther.

3° Recherche de l'acide β -oxybutyrique

La recherche dans les urines de l'acide β -oxybutyrique étant beaucoup plus difficile et nécessitant des analyses plus compliquées, les auteurs se sont rétractés derrière les méthodes de dosage. Deux procédés de détermination sont dignes d'être mentionnés :

- a) Celui de STADELMANN, qui consiste à l'extraire par l'alcool, après fermentation de l'urine, à l'aide de la levure de bière ;
- b) Celui de KÜLZ, qui repose sur la déviation à gauche de la lumière polarisée, après fermentation et défécation de l'urine par l'acétate de plomb ammoniacal.

Analyses quantitatives

Toutes ces réactions nous révèlent plus ou moins bien la présence des corps cétoniques. Elles indiquent à la rigueur, par leur degré d'intensité, les valeurs approximatives de l'excrétion acide ; mais elles ne peuvent pas servir à des recherches expérimentales précises, ni même à évaluer, avec une précision suffisante, les variations de

l'élimination qu'exige la clinique courante. Aussi, dès le début des recherches sur l'acidose, les auteurs se sont-ils appliqués à trouver des méthodes de dosage de moins en moins compliquées et l'énumération seule de tous les procédés qui ont été proposés, nous renseigne sur la complexité du problème. Sans vouloir entrer dans les détails et faire la critique des principaux procédés, nous tenons cependant à énumérer ceux qui méritent le plus notre attention.

A. — ACÉTONE ET ACIDE DIACÉTIQUE

1° *Méthode de Messinger-Huppert*. — Le procédé qui a été le plus à la mode et qui n'est pas encore abandonné complètement à l'heure actuelle, quand il s'agit de doser l'acétone dans les urines, est le procédé de MESSINGER-HUPPERT. Il se base sur une double distillation des urines et le titrage colorimétrique de la solution par une solution iodée. Cette méthode a été modifiée bien des fois, mais c'est sous la forme décrite par GEELMUYDEN qu'elle donne le meilleur rendement.

2° *Méthode colorimétrique*. — Le dosage de l'acétone par le colorimètre d'AUTHENRIETH mérite une mention spéciale. Ce procédé repose sur la réaction de LÉGAL pour la détermination de l'acétone, mais est également applicable au dosage de l'acide acétyl-acétique par la réaction de GERHARDT. La méthode a été bien étudiée par SCHALL, en 1919, et mérite, par sa précision et la rapidité de son exécution, d'être employée à côté des plus récentes.

3° *Méthodes diverses*. — Rappelons pour mémoire les travaux de V. JAKSCH, de SALKOWSKI, de JOLLES, d'ARGEN-

SON, de VAUBEL, de VAN EKENSTEIN et BLANKOMA, de MÖLLER, de DONATH et DITZ, d'EMBDEN et KALBERLOH, de DEICHMÜLLER et DÉNIGÈS, de RIEGLER, de PARLATO, d'EMBDEN, SCHLIEP et NEUBAUER, qui tous ont préconisé des procédés plus ou moins ingénieux. Dans leurs recherches, les auteurs se sont cependant rendu compte qu'il était inutile de doser séparément l'acétone et l'acide acétyl-acétique pour l'évaluation clinique de l'acidose.

4° *Méthode de Van Slyke.* — C'est ainsi que D. VAN SLYKE, en 1917, se basant sur les travaux de DÉNIGÈS, utilisant le sulfate de mercure pour précipiter l'acétone total (acétone préformé et celui qui se forme aux dépens de l'acide acétyl-acétique pendant la réaction), a élaboré une méthode de dosage précise qui, par sa simplicité et sa rapidité d'exécution, a réuni tous les suffrages. C'est cette méthode qui est utilisée aujourd'hui dans presque tous les laboratoires.

Nous l'exposerons dans le paragraphe suivant.

B. — ACIDE β -OXYBUTYRIQUE

La détermination de l'acide β -oxybutyrique, qui forme la majeure partie des corps acétoniques, a exigé des méthodes plus complexes. Malgré que de nombreux auteurs se soient mis à la recherche de procédés applicables à la clinique, on n'a pu, jusqu'à ces derniers temps, utiliser leurs méthodes pour les analyses courantes. Elles sont restées, pour la plupart, les moyens de recherches des laboratoires d'expérimentation où, cependant, elles ont rendu des services appréciables,

1° *Méthode de Magnus-Lévy.* — C'est avant tout la propriété de l'acide β -oxybutyrique de dévier à gauche la lumière polarisée, qui tentait les expérimentateurs. La preuve nous en est fournie par le grand nombre des méthodes polarimétriques. Déjà MAGNUS-LÉVY s'y est attaché pour élaborer son procédé qui est resté le plus longtemps en vogue. — L'urine fraîche est additionnée d'acide sulfurique et de sulfate d'ammoniaque, l'acide β -oxybutyrique est extrait par l'éther et polarisé. — La méthode est exacte, mais dure cependant plusieurs jours.

2° *Méthode de Bergell.* — BERGELL évapore l'urine, acidifie le résidu par du sirop d'acide phosphorique, l'écrase avec du sulfate de cuivre et du sable jusqu'à ce qu'il obtient une pâte qu'il extrait par l'éther dans un appareil de SOXHLET. L'extrait est dissous dans l'eau et polarisé. La méthode serait exacte selon quelques auteurs ; d'autres, parmi lesquels citons GEELMUYDEN, n'ont pas obtenu de résultats satisfaisants.

3° *Méthode d'Ohlson.* — La méthode d'ÖHLSSON se base également sur l'extraction par l'éther. On sépare l'acide par une solution de soude, plusieurs fois de suite, et on examine à la lumière polarisée.

4° *Méthode d'Embden-Schmitz.* — Le procédé d'EMBDEN-SCHMITZ diffère très peu des précédents.

5° *Méthode de Black.* — La méthode de BLACK, modifiée par GEELMUYDEN est digne d'intérêt : 50 cm³ d'urine sont légèrement alcalinisées avec de la soude et évaporées jusqu'à 10 cm³ sur bain-marie. Après refroidissement, on ajoute quelques gouttes d'acide chlorhydrique concentré, jusqu'à coloration rouge sensible du papier bleu de tour-

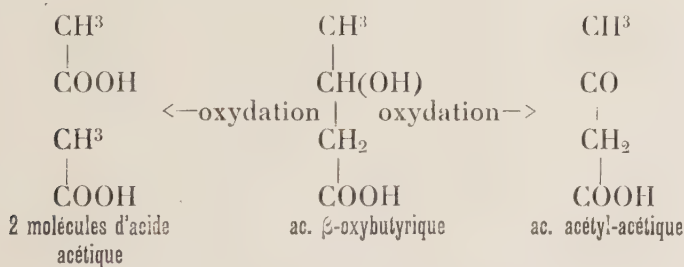
nesol, on mélange à du plâtre en une pâte épaisse qui se solidifie. On la réduit en poudre qu'on sèche au besoin en ajoutant du plâtre. On l'introduit dans un appareil de SOXHLET dans lequel on l'extrait par l'éther pendant deux heures environ. (Cette extraction se fait sans surveillance.) L'éther est évaporé, le résidu repris par l'eau, filtré, et l'acide β -oxybutyrique est dosé au polarimètre.

Ce procédé serait celui qui, d'après GEELMUYDEN (1910), conviendrait le mieux au clinicien. Il présente cependant, comme toutes les autres méthodes d'extraction et de polarisation, le grand défaut de nécessiter une grande minutie dans les différentes manipulations et de ne donner des résultats comparables entre eux qu'à des chimistes bien exercés.

6° *Méthode de Darmstüdter.* — Il nous reste à rappeler les procédés plus simples se basant sur la transformation de l'acide β -oxybutyrique en des corps plus facilement dosables. Parmi eux, nous mentionnons celui de DARMSTEDTER qui transforme l'acide β -oxybutyrique en acide α -crotonique, en le portant à l'ébullition en présence d'acide sulfurique. L'acide α -crotonique est extrait par l'éther, repris par l'eau et dosé par titrimétrie.

7° *Méthode de Schaffer.* — En 1908, SCHAFER avait proposé une méthode reposant sur le principe d'oxydation de l'acide β -oxybutyrique qu'on transformait en acide acétyl-acétique et, par hydrolyse, en acétone. L'oxydation se faisait, à l'aide d'acide sulfurique et de bichromate de potassium, dans un appareil de distillation ; l'acétone recueilli était dosé, soit par l'iode (SCHAFER, 1908), soit par la réaction de SCOTT-WILSON au cyanure de mercure (MARRIOT, 1913, KENNAWAY, 1914). La méthode de SCHAF-

FER ne demande pas un appareillage bien grand et, comme l'acétone et l'acide diacétique, peuvent être obtenus par une courte distillation préliminaire, on arrive ainsi à doser sur un seul échantillon d'urine tous les trois corps cétoniques. Cette méthode n'est cependant pas exempte de défauts. D'abord l'acétone, dérivant de l'oxydation de l'acide β -oxybutyrique, s'accompagne d'impuretés, nécessitant un traitement chimique et une redistillation. Ensuite, le maintien des conditions, nécessaires aux résultats constants, est très difficile, de sorte que, dans les meilleures conditions, 10 % de l'acide β -oxybutyrique sont décomposés par des réactions ne donnant pas d'acétone. En voici un exemple, où une partie se transforme en acide acétique :



L'oxydation peut même être conduite de telle façon que la majeure partie se transforme en substances autres que l'acétone. La cause réside dans l'impossibilité matérielle de garder la constance de la concentration du mélange pendant la distillation. De nombreux auteurs ont essayé de corriger ces défauts. Citons entre autres OPPENHEIMER, SAMMET et DÉNIGÈS. C'est en utilisant leurs recherches que VAN SLYKE, en 1917, nous a doté d'une méthode qui est suffisamment exacte pour les exigences cliniques

et praticable dans tout laboratoire moyennement monté. Nous allons l'exposer dans le chapitre qui suit.

8° *Méthode de Donald D. Van Slyke pour le dosage des corps acétoniques.* — Elle se base sur les deux propriétés suivantes : Oxydation de l'acide β -oxybutyrique en acétone (SCHAFER) et précipitation de l'acétone en un composé basique de sulfate de mercure insoluble (DÉNIGÈS). L'oxydation et la précipitation se font simultanément dans la même solution. La technique, très simple, consiste à faire bouillir le mélange pendant une heure et demie dans un condensateur à reflux et à peser le précipité formé. Le procédé est utilisable pour n'importe quelle concentration des urines en corps cétoniques. Le précipité est cristallin et sèche très rapidement, ce qui permet de le peser exactement. Si, cependant, il était difficile de le peser, on pourrait le redissoudre dans de l'acide chlorhydrique dilué et titrer avec de l'iodure de potassium par la méthode de PERSONNE (1863).

Pour conserver les urines, il faut éviter d'employer d'autres substances que le toluène ou le sulfate de cuivre.

SOLUTIONS NÉCESSAIRES :

1. Sulfate de cuivre à 20 %. — 200 gr. de $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ dissous dans de l'eau à faire 1 litre ;

2. Sulfate de mercure à 10 %. — 73 gr. d'oxyde rouge de mercure pur dissous dans 1 litre d'acide sulfurique à la concentration 4 N ;

3. Acide sulfurique à 50 volume %. — 500 cm³ d'acide sulfurique, d'un poids spécifique de 1,835, dilués à faire 1 litre. La concentration de l'acide sulfurique doit être maintenue par titration à 17,0 N ;

4. Lait de chaux à 10 %. — Mélanger 100 gr. de CA(OH)_2 pure avec 1 litre d'eau ;

5. Bichromate de potassium à 5 %. — 50 gr. de $\text{K}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$ additionnés d'eau à faire 1 litre ;

6. Réactifs combinés pour la détermination des corps acétoniques totaux. — Un litre de l'acide sulfurique mentionné à 50 %, 3 l. 5 de solution de sulfate de mercure, 10 litres d'eau.

DÉFÉCATION DU GLUCOSE ET D'AUTRES SUBSTANCES GÉNANTES DANS L'URINE.

Dans un matras jaugé de 250 cm³, on verse 25 cm³ d'urine. On y ajoute 100 cm³ d'eau et 50 cm³ de la solution de sulfate de cuivre ; on mélange. On introduit ensuite 50 cm³ de lait de chaux en agitant et en vérifiant au tournesol. Si le mélange n'est pas alcalin, on complète avec du lait de chaux. On dilue jusqu'au trait de jauge et on laisse reposer le tout pendant une bonne demi-heure, pour que le glucose puisse se précipiter. Puis on filtre. Ce procédé permet d'enlever jusque 8 % de glucose. Les urines contenant plus de 8 % doivent être diluées au préalable. — Le traitement par le sulfate de cuivre vise la précipitation des substances gênantes, autres que le glucose, et ne doit jamais être négligé, même quand le glucose manque dans l'urine. Pour vérifier le filtrat de l'absence de tout glucose, on n'a qu'à en bouillir une petite quantité dans une éprouvette. S'il reste des traces de sucre, on observera un précipité jaune d'oxyde cuivreux. Il se forme également un léger précipité de sels de calcium blancs qui ne trouble cependant pas la découverte de l'oxyde cuivreux jaune.

DÉTERMINATION SIMULTANÉE DES CORPS ACÉTONIQUES (ACÉ-
TONE, ACIDE ACÉTYL-ACÉTIQUE, ACIDE β -OXYBUTYRIQUE)
EN UNE SEULE OPÉRATION.

Dans une bouteille d'ERLENMEYER de 500 cm³, verser 25 cm³ d'urine filtrée. Ajouter 100 cm³ d'eau, 10 cm³ d'acide sulfurique à 50 % et 35 cm³ de la solution à 10 % de sulfate de mercure. Ou bien, au lieu d'ajouter l'eau et les réactifs séparément, additionner 145 cm³ des « réactifs combinés ». Relier le flacon à un réfrigérant à reflux, muni d'un tuyau condensateur droit d'un diamètre de 8-10 mm. et porter à l'ébullition. Quand celle-ci a commencé, verser à travers le tuyau du condensateur 5 cm³ de la solution de bichromate à 5 % et continuer l'ébullition pendant une heure et demie. Le précipité jaune qui se forme est un composé de sulfate et de chromate de mercure, renfermant l'acétone préformé et celui qui s'est formé aux dépens de l'acide acétyl-acétique et de l'acide β -oxybutyrique. On recueille ce précipité sur un Gooch ou sur un tube en amiante séché et taré au préalable. On lave avec 200 cm³ d'eau froide et on sèche pendant une heure à 110°. Après l'étuvage, on laisse refroidir et l'on pèse le précipité.

L'ACÉTONE ET L'ACIDE ACÉTYL-ACÉTIQUE.

L'acétone et l'acide acétyl-acétique qui, à chaud, se décompose complètement en acétone et CO₂, sont dosés exactement de la même façon que les corps acétoniques totaux, excepté qu'on n'ajoute pas de bichromate qui oxyde l'acide β -oxybutyrique, et que la durée de l'ébullition ne doit pas être inférieure à trente minutes, ni dépasser quarante-cinq minutes. Une ébullition dépassant qua-

rante-cinq minutes pourrait hydrolyser une petite quantité d'acide β -oxybutyrique en acétone, même en dehors de la présence d'acide chromique.

L'ACIDE β -OXYBUTYRIQUE.

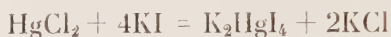
Pour le doser isolément, on procède de la même manière que pour les corps acétoniques totaux. On doit cependant séparer au préalable l'acétone préformé et celui qui dérive de l'acide acétyl-acétique. Pour cela, les 25 cm³ de filtrat, plus 100 cm³ d'eau, sont additionnés de 2 cm³ d'acide sulfurique à 50 % et portés à l'ébullition pendant dix minutes dans un matras ouvert. On remplace alors la quantité évaporée par de l'eau distillée, pour rétablir le volume primitif de 127 cm³. On ajoute 8 cm³ d'acide sulfurique à 50 % et 35 cm³ de sulfate de mercure. Le matras est relié au réfrigérant et l'opération continue, comme précédemment pour les corps acétoniques totaux.

VAN SLYKE recommande de vérifier les réactifs avant chaque série d'expériences. Cette vérification se fait très simplement, en substituant à l'urine un échantillon d'eau distillée. Dans ce cas, on ne doit obtenir aucun précipité.

TITRAGE DU PRÉCIPITÉ.

Au lieu de peser le précipité, on peut facilement employer pour le dosage de petites quantités d'acétone la méthode volumétrique de PERSONNE. Le précipité est alors redissous, à chaud, dans 15 cm³ d'acide chlorhydrique normal. Pour réduire l'acidité de cette solution, on ajoute, après refroidissement, 6 à 7 cm³ d'acétate de soude 3 M. Puis, rapidement, on introduit un excès (> 5 cm³) de solution 0,05 M. de bichlorure de mercure jusqu'à forma-

tion d'un précipité rouge persistant. La réaction pouvant être représentée de la manière suivante :



1 ccm de 0,05 M. HgCl_2 équivaut à 1 ccm de 0,2 M. KI

La teneur en mercure du précipité est en moyenne de 76,9 %. Chaque centimètre cube de la solution 0,2 M. d'iodure de potassium équivaut donc à 10 milligrammes de Hg et à 13 milligrammes de précipité d'acétone-mercure.

CALCUL DES RÉSULTATS.

Il faut se rappeler que :

1 mg. d'acide β -oxybutyrique correspond à 8 mg. 45 de précipité ;

1 mg. d'acétone fournit 20 mg. de précipité ;

1 cm^3 de la solution 0,2 M. KI équivaut à 13 mg. de précipité.

Dans les cas où, pour la détermination, on utilise 25 cm^3 de filtrat, correspondant à 2 cm^3 5 d'urine, on peut prendre les facteurs suivants :

Corps cétoniques, calculés en gm. d'acétone par litre d'urine, indiqués par 1 gm. de précipité :

Corps acétoniques totaux..... 24,8

Acide β -oxybutyrique..... 26,4

Acétone + acide acétyl-acétique..... 20,0

Par 1 cm^3 de la solution 0,2 M. KI :

Corps acétoniques totaux..... 0,322

Acide β -oxybutyrique..... 0,344

Acétone + acide acétyl-acétique..... 0,260

Pour calculer les corps acétoniques en acide β -oxybuty-

rique plutôt qu'en acétone, on multiplie les facteurs par le rapport des poids moléculaires :

$$\frac{\text{ac. } \beta\text{-oxyb.}}{\text{acétone}} = \frac{104}{58} = 1,793$$

Pour calculer les corps acétoniques en termes de concentration moléculaire, on divise les facteurs de la table par 58.

Pour calculer les centimètres cubes de 0,1 M corps acétoniques par litre d'urine, on multiplie ces facteurs par

$$\frac{10\ 000}{58} = 172,4$$

Voilà la technique très simple de la méthode de VAN SLYKE, telle qu'il l'a publiée en 1917. Il recommande, cependant, de se mettre le plus possible dans les conditions numériques et techniques qu'il a suivies. Par de nombreuses expériences en effet, il a établi que de petites déviations pourraient amener des variations considérables dans les résultats. En adoptant ses conditions optimas, la méthode donne des valeurs superposables à celles obtenues par les meilleurs procédés polarimétriques.

Le procédé permet de montrer qu'à l'état normal, l'homme adulte, sous les conditions normales, élimine 10 à 30 mg. de corps acétoniques calculés en acétone. La cétonurie pathologique commence au-dessus de ces chiffres et a pu monter dans certains cas jusqu'à 247 gr. Il est cependant impossible de fixer l'état de gravité d'une acidose par des valeurs moyennes, car le pronostic, dans chaque cas spécial, varie avec une multitude d'autres facteurs importants.

Analyse du sang

Cette méthode présente un autre avantage, celui d'être applicable au dosage des corps acétoniques dans le sang. Cette détermination avait été jusqu'alors négligée par les auteurs à cause des difficultés occasionnées par la présence des protéines. Il n'y avait guère que la méthode compliquée d'EMBDEN qui pouvait servir. On avait bien essayé de précipiter les protéines par l'hydroxyde de fer colloïdal, mais le précipité qui se forme absorbe environ un tiers de l'acide β -oxybutyrique du sang.

VAN SLYKE et R. FITZ ont trouvé que, si l'on emploie, pour la précipitation des protéines, la solution de sulfate de mercure à 10 % que nous avons utilisée ci-dessus pour précipiter l'acétone, on n'entraîne pas les corps cétoniques. Ils ont montré que l'acide β -oxybutyrique et l'acétone qu'on ajoute au sang sont retrouvés intégralement par le procédé que nous allons décrire.

Sang complet. — 10 cm³ de sang sont dilués dans 100 cm³ d'eau et additionnés de 20 cm³ de sulfate de mercure à 10 %. La solution est agitée jusqu'à coagulation de la protéine, puis seulement on complète avec de l'eau jusqu'à 250 cm³. Au bout de quinze minutes, on filtre. Si les premières gouttes sont troubles, il faut filtrer une seconde fois. Le filtrat aura un aspect légèrement rosé, mais ne doit pas se troubler, si l'on fait bouillir avec du sulfate de Hg.

Plasma ou sérum. — 8 cm³ sont dilués avec 50 cm³ d'eau et additionnés de 15 cm³ de sulfate de Hg. On agite

jusqu'à floculation et on complète jusqu'à 200 cm³ avec de l'eau. On filtre au bout de quinze minutes.

Le dosage du filtrat se fait exactement de la même façon que pour l'urine en se rappelant que 125 cm³ de filtrat, équivalant à 5 cm³ de sang ou de plasma, correspondent aux 25 cm³ du filtrat d'urine additionnés des 100 cm³ d'eau.

Si l'on veut doser isolément l'acide β -oxybutyrique, il faut précipiter d'abord l'acétone. On filtre autant qu'on peut sans laver, on introduit 160 cm³ du filtrat, corres-

pondant à $\frac{160}{170} \times 5$ cm³ de sang, dans un matras de

500 cm³. On chauffe sous un réfrigérant à reflux, en ajoutant à travers ce dernier 5 cm³ de la solution de bichromate à 5 %. Le reste de l'opération s'effectue comme pour le dosage dans les urines.

CALCUL DES RÉSULTATS.

Les facteurs nécessaires pour le calcul des résultats, dans le cas où l'on opère sur une quantité de filtrat équivalent à 5 cm³ de sang, sont les suivants :

Corps acétoniques calculés en gm. d'acétone par litre de sang, indiqués :

Par 1 gm. de précipité :

Corps acétoniques totaux.....	12,8
Acide β -oxybutyrique.....	13,2 (14,0) (1)
Acétone + acide acétyl-acétique.....	10,0

(1) Ces facteurs sont utilisés quand on dose l'acide β -oxybutyrique dans le filtrat après précipitation de l'acétone, comme nous avons décrit ci-dessus.

Par 1 cm³ de la solution 0,2 M de KI :

Corps acétoniques totaux.....	0,161
Acide β -oxybutyrique.....	0,172 (0,183) (1)
Acétone+acide acétyl-acétique.....	0,130

Si l'on veut exprimer les résultats en acide β -oxybutyrique, on multiplie les facteurs par 1.793, etc., etc.

Le sang du sujet normal renferme des corps acétoniques à un taux équivalent à 0,013 à 0,026 gm. d'acétone par litre. Dans l'acidose, ce taux peut quelquefois monter jusqu'à 2 gr. 5 et plus.

Les valeurs sanguines, à l'opposé des valeurs urinaires, peuvent, d'après certains auteurs, donner une signification relative de la gravité d'une cétose et de la distance du coma. On se baserait sur les chiffres approximatifs suivants :

Acidose légère : Acétone, 50 mg. ; acide β -oxybutyrique, 100 à 200 mg. par litre environ.

Acidose grave : Acétone, 200 mg. ; acide β -oxybutyrique, 300 à 600 mg. par litre.

Coma : Acétone, 500 mg. ; acide β -oxybutyrique, 1.000 à 1.500 mg. par litre.

(1) Ces facteurs sont utilisés quand on dose l'acide β -oxybutyrique dans le filtrat après précipitation de l'acétone, comme nous avons décrit ci-dessus.

CHAPITRE III

Les acides organiques libres, les acides aminés, l'ammoniaque, envisagés par leurs rapports avec l'acidose.

L'étude de la cétose et du principal de ses symptômes, la cétonurie, ne suffit cependant pas pour établir un diagnostic d'acidose, ni surtout son pronostic. D'ailleurs, déjà à l'état normal, l'organisme élimine une certaine quantité de corps cétoniques qui varie entre 10 et 30 mg. d'acétone pour les urines et 30 à 80 mg. pour l'air expiré dans les vingt-quatre heures (LAMBLING). D'autre part FRIZ et V. SLYKE ayant effectué plusieurs centaines de dosages de sang normal, ont trouvé comme moyenne 13 à 26 mg. d'acétone par litre. Cependant, cette cétose physiologique ne s'accompagne jamais de production d'acide β -oxybutyrique. Faut-il donc considérer l'état pathologique débutant avec l'apparition de ce dernier corps ? Il ne semble pas que les auteurs soient d'accord sur ce point. D'autre part, VAN SLYKE, et d'autres après lui, ont trouvé un état de cétose considérable, allant dans un cas

jusqu'à 20 gm. de corps cétoniques par litre d'urine, sans qu'il y ait eu acidose. Ce qui est certain, c'est que le diagnostic de l'acidose doit reposer sur d'autres facteurs.

Méthode de détermination des acides organiques libres.

— On s'est adressé à la détermination des autres acides éliminés au cours de l'acidose. Nous rappellerons ici la méthode de dosage des acides organiques que V. SLYKE et PALMER ont préconisée en 1920. Elle a été relatée par MM. LABBÉ, BITH et NEPVEUX dans la *Presse Médicale* du 6 juin 1923. Cette méthode donne des renseignements intéressants sur l'élimination des acides autres que les corps cétoniques. Les auteurs ont montré que, dans l'acidose diabétique, il existe un certain parallélisme entre l'excrétion des corps cétoniques et celle des acides organiques ; et ils proposent même de substituer le dosage de ces derniers, plus facile à exécuter, au dosage des corps acétoniques dans les urines. Cette manière d'agir n'a cependant pas trouvé beaucoup d'imitateurs. M. LABBÉ conclut que ce procédé permet de pousser plus avant l'étude de l'acidose et d'en différencier des variétés, et qu'il doit prendre rang à côté du dosage des corps acétoniques, sans toutefois lui être substitué.

Détermination de l'ammoniurie. — De bonne heure, on avait pensé à faciliter le diagnostic de l'acidose en s'aidant de l'étude des moyens que l'organisme emploie pour parer à l'envahissement par les acides toxiques. Ce fut, en premier lieu, l'ammoniurie. On a élaboré une foule de méthodes :

Celle de SCHLÖSSING qui est, paraît-il, encore employée par beaucoup de cliniciens, mais qui exige deux à quatre jours ;

Celle de RONCHIÈSE, dosage titrimétrique à la formaline ;

Celle de SCHAEFFER par distillation dans le vide ;

Enfin, la méthode de FOLIN qui est une variante de celle de SCHAEFFER, sont les plus connues et donnent les résultats les plus exacts. Mais, comme pour la cétonurie, on a pu constater l'absence d'ammoniurie dans des cas d'acidose franche. D'ailleurs l'ammoniurie peut relever d'autres facteurs que l'acidose, tels que par exemple la simple putréfaction urinaire. Cela ne veut pas dire qu'elle soit à négliger dans une étude complète d'une acidose diabétique, où les renseignements qu'elle fournit vont de pair avec ceux du dosage des acides aminés et de la recherche du coefficient d'imperfection uréogénique.

Détermination des acides aminés. — La méthode la plus employée, pour le dosage des acides aminés, est celle de BOURNGAULT et BITH. Son principe est le suivant : Eliminer l'ammoniaque à l'état de phosphate ammoniacomagnésien et doser ensuite les acides aminés par titrage au formol.

Comme toutes les autres méthodes de dosage des acides aminés, celle-ci ne donne pas des résultats exacts, tout en fournissant cependant des indications utiles dans les recherches comparatives sur une série de sujets. Les auteurs donnent comme valeurs de l'azote éliminé sous forme d'acides aminés en vingt-quatre heures, chez l'homme normal, 0 gr. 05 à 0 gr. 35. Dans l'acidose, cette quantité peut monter jusqu'à 3 gr.

Le coefficient d'imperfection uréogénique. — Le coefficient d'imperfection uréogénique, qui est représenté par le rapport de MAILLARD ;

$$I_u = \frac{\text{Az. de l'ammoniaque}}{\text{Az. de l'ammoniaque} + \text{Az. de l'urée}}$$

et qui est employé couramment en clinique pour les recherches sur le fonctionnement hépatique, peut encore être considéré comme un indice d'acidose.

En effet, « la détermination de l'imperfection uréogénique, écrit MAILLARD, serait peut-être un excellent moyen de mesurer la dyscrasie acide et les tendances prédiabétiques chez l'homme. » Il semble que la quantité d'ammoniaque non uréifiée soit surtout fonction de la quantité d'acides libres (acide oxybutyrique, acétyl-acétique, lactique, succinique, oxalique, etc., résultant d'une insuffisante destruction oxydative des acides gras, issus des graisses ou des protéiques). De fait, MUNZER a vu l'hyperammoniurie des hépatiques céder au traitement alcalin, ce qui laisse supposer qu'elle serait la conséquence d'une acidose (YVON et MICHEL, 1920).

La valeur moyenne du rapport de MAILLARD chez l'homme normal au régime mixte varie autour de 6,58 %.

Le coefficient d'acidose de Lanzenberg. — En utilisant le procédé de RONCHÈSE pour la détermination de l'azote ammoniacal, on obtient la totalité de l'ammoniaque dosable par le formol, c'est-à-dire l'ammoniaque des sels ammoniacaux, plus celui des acides aminés également uréifiables. Le rapport de MAILLARD, corrigé pour les acides aminés, a été désigné par LANZENBERG sous le nom de coefficient d'acidose. Il est donné par la formule suivante :

$$I_u = \frac{\text{Az. de l'ammoniaque} + \text{Az. des acides aminés}}{\text{Az. de l'ammoniaque} + \text{Az. des acides aminés} + \text{Az. de l'urée}}$$

LANZENBERG note les valeurs moyennes suivantes chez l'homme normal :

Au régime moyennement carné...	6,31 %
Au régime lacté.....	4,18 %
Au régime végétarien.....	5,21 %

Dans l'acidose, ces valeurs sont toujours augmentées.

CHAPITRE IV

De l'acidose diminution de la réserve alcaline

L'application, à l'étude des réactions du sang, des notions de concentrations en ions H a permis de voir que le sang, ainsi que toutes les autres humeurs de l'organisme, présentent une réaction très faiblement alcaline. On a, en outre, constaté que, même dans les états très prononcés d'acidose, le sang n'est pas acide, mais que cet état implique simplement une diminution de son alcalinité. Des recherches expérimentales d'intoxication par des acides divers ont montré que le sang maintient sa réaction alcaline avec une ténacité extrême, grâce à l'intervention de substances diverses que les auteurs américains ont appelé « buffers » (substances tampons). De ces tampons, les plus importants dans le sang sont les alcalins et, parmi eux, le bicarbonate de soude.

Dans les humeurs, il existe de l'acide carbonique à une concentration telle, qu'automatiquement il transforme en bicarbonate toutes les bases non combinées par d'autres

acides. Le bicarbonate représente donc l'excès de base qui reste après neutralisation de tous les acides non volatils et il est prêt à neutraliser immédiatement tous les acides nouveaux qui pourraient s'introduire. Dans ce sens, il constitue la réserve alcaline du corps. La concentration du sang en bicarbonate, qui est la même que pour les humeurs en général, est normalement maintenue à un niveau défini. L'entrée d'acides libres la réduit dans une proportion variant avec la quantité de l'acide nouveau.

HENDERSON, SOERENSEN, CULLÉN, PALMER, VAN SLYKE et d'autres considèrent le bicarbonate du sang comme un critérium de l'équilibre acide-base du corps. Ils définissent l'acidose comme une condition, dans laquelle la concentration du bicarbonate du sang est réduite au-dessous du niveau normal. Cette conception explique le mécanisme producteur de tous les états d'acidose, que cette acidose résulte, comme dans le diabète, d'une hyperproduction d'acides anormaux, ne pouvant être éliminés assez rapidement par les émonctoires intacts (?), soit qu'elle se produise, comme dans la néphrite, par une incapacité d'élimination d'acides produits à un taux normal. Dans chacun des cas, l'acide retenu décompose le bicarbonate pour former le sel correspondant.

La concentration du bicarbonate dans le sang normal est tellement définie qu'on peut la considérer comme une constante physiologique. Chez l'adulte normal, elle correspond à une valeur exprimée en acide carbonique et qui varie entre 53 et 78 %. Les limites de ces variations, dit VAN SLYKE, sont similaires en grandeur à celles du rythme du pouls. En utilisant comme base la concentration normale du bicarbonate dans le sang, on peut réduire le terme acidose à une signification aussi définie que la fièvre ou

la tachycardie. Tout comme à l'état normal, on peut voir une accélération momentanée du pouls, ou une augmentation temporaire de la température, on remarque également une baisse dans le bicarbonate du sang (exemple : résultat d'un exercice musculaire avec formation d'acide lactique). Ce n'est cependant pas nécessairement une condition pathologique, mais le symptôme du trouble d'une fonction. Comme la fièvre et la tachycardie, l'acidose devient un danger quand elle atteint un degré suffisant d'intensité.

Toutes ces considérations nous conduisent à une conclusion pratique : Le degré d'une acidose se mesure par l'état de concentration du bicarbonate dans le sang. C'est une notion qui est adoptée aujourd'hui par tous les auteurs. Seulement les moyens qu'on emploie pour déterminer cette réserve alcaline varient de l'un à l'autre, et cela explique la différence dans les valeurs que nous indiquent des biologistes éminents.

Titration alcalimétrique. — Autrefois, on titrait le sang ou le plasma à l'aide d'un acide minéral dilué, ou un acide organique, après addition d'un indicateur convenable. L'alcalinité était exprimée en fonction de la quantité d'acide nécessaire pour faire virer la coloration. Mais, déjà pour le sang normal, on remarquait la non-coïncidence des valeurs qu'indiquaient les différents auteurs.

V. JAKSCH, MAGNUS-LÉVY, KRAUSE et d'autres rendaient responsables de ces erreurs les globules sanguins, les protéines du plasma, les indicateurs employés, et proposaient des moyens pour y remédier. Mais les questions : Doit-on hémolyser le sang ? Est-il nécessaire de précipiter les albuminoïdes et de faire le dosage dans le filtrat ? Quel

est l'indicateur à choisir ? n'ont jamais été résolues d'une manière satisfaisante. Aussi toutes ces méthodes sont abandonnées à l'heure actuelle. Nous dirons cependant qu'elles ont contribué, pour une large part, au développement de nos connaissances sur l'acidose, diminution de la réserve alcaline.

Test de la rétention alcaline. — A défaut de méthode directe irréprochable, on s'était alors adressé aux méthodes indirectes. PALMER et HENDERSON, ainsi que SELLARDS, ont imaginé le test de la rétention alcaline comme une mesure indirecte de la teneur en bicarbonate des humeurs de l'organisme. La quantité de bicarbonate que l'on doit faire absorber à l'organisme, pour rendre l'urine alcaline et celle, pour relever au même taux de concentration toutes les humeurs du corps, serait sensiblement la même. C'est sur cette donnée que repose la méthode de BLUM, dans laquelle on fait ingérer au malade des doses croissantes de bicarbonate de soude, jusqu'à ce que l'urine des vingt-quatre heures devienne alcaline au tournesol. BLUM donne comme valeurs approximatives les chiffres suivants pour la quantité de bicarbonate de soude ingérée :

5 à 10 gr.....	Pas d'acidose.
20 gr.....	Acidose légère.
20 à 30 gr.....	Acidose moyenne.
50 gr.....	Acidose grave.

Cette méthode très simple peut rendre de grands services en clinique, mais on devine aisément combien les résultats peuvent être approximatifs.

Méthode de détermination du CO_2 alvéolaire. — La concentration du sang en bicarbonate se mesurant à l'aide

de sa tension en acide carbonique, certains auteurs ont cru pouvoir s'adresser, pour sa détermination, à l'air alvéolaire. A. et M. KROGH avaient démontré que l'air alvéolaire est en équilibre avec le sang artériel par rapport à la teneur en CO_2 . Les échanges respiratoires étant considérés comme de purs phénomènes de diffusion, il était donc aisé de juger de l'état du CO_2 dans le sang, par la tension du CO_2 alvéolaire. HALDANE et PRIESTLEY (1905) indiquèrent, les premiers, une méthode pour le dosage du CO_2 dans l'air alvéolaire. Leur technique fut modifiée par LINDHARDT (1911) et par PLESCH (1909) en ce qui concerne la récolte de l'air alvéolaire ; par HENDERSON, YONDELL et RUSSEL pour la méthode de dosage du CO_2 . Elle fut encore simplifiée, pour l'application à la clinique courante, par FRÉDÉRICIA et par MARRIOTT. (M. RATHERY en a exposé la technique dans le n° XLI du *Paris Médical*, 7 mai 1921.)

Ces méthodes ne furent cependant pas à l'abri de critiques importantes. La tension de l'acide carbonique est modifiée par différents facteurs atmosphériques, physiologiques et pathologiques. Au fait, une diminution de la tension du CO_2 dans l'air alvéolaire doit correspondre à une diminution de l'alcalinité du sang artériel et par conséquent à une hyproduction d'acides dans l'organisme.

HALDANE lui-même, PORGES, LEIMDORFER et MARKOVICI, STRAUB et SCHLAGER, LIEBECK et d'autres ont déjà trouvé que ces phénomènes ne sont pas toujours parallèles. HASSELBACH a montré que les résultats dépendent surtout de l'état d'excitabilité du centre respiratoire, qu'ils varient d'un individu à l'autre et que, chez un même sujet, on peut observer des variations considérables dépendant d'autres facteurs que d'une baisse du bicarbonate sanguin.

Ainsi HIGGINS a observé un changement de la tension du CO_2 alvéolaire de 6 mm. du fait que le sujet passe de la position couchée à la position debout.

D'autre part, il avait remarqué chez le sujet normal une augmentation du CO_2 alvéolaire pendant la période de digestion sans changement concomittant de l'alcalinité du sang. D'autres erreurs consistent dans le fait que la méthode demande un fonctionnement pulmonaire à peu près normal. L'amplitude des échanges gazeux peut varier dans les différentes parties du poumon, et avec la meilleure technique on n'est pas sûr d'avoir recueilli un échantillon d'air alvéolaire se trouvant dans les conditions de tension proportionnelle à la tension artérielle ou veineuse.

Il résulte des recherches faites par BEDDARD, PEMBREY, SPRIGGS, STRAUB, STILLMANN, VAN SLYKE, CULLEN et FRIZ que, malgré tout, les erreurs commises restent dans les limites permises par les exigences cliniques. La méthode respiratoire, grâce à sa simplicité d'exécution, est digne de figurer parmi les meilleurs procédés de diagnostic et de détermination approximative du degré d'acidose.

Nous indiquerons pour mémoire les chiffres moyens obtenus par les méthodes alvéolaires et leur signification. Calculée à la pression atmosphérique et à 37° de température, la moyenne chez le sujet normal est de 5,5 à 6,5 volume pour cent, ce qui correspond à la valeur de 38 à 46 millimètres de mercure.

RATHERY et BORDET adoptent pour l'acidose les moyennes suivantes :

32 à 38 mm. Hg.....	Acidose légère.
28 à 32 mm. Hg.....	Acidose moyenne.
< 28 mm. Hg.....	Acidose grave.

Cependant, comme nous venons de le dire, la méthode alvéolaire ne fournit des indications utilisables pour le diagnostic et le pronostic de l'acidose que pour autant que le sujet a un fonctionnement rénal et pulmonaire à peu près normal.

Dosage de l'acide carbonique dans le sang. — Il est évident que la méthode la plus rationnelle de la détermination de la réserve alcaline est celle qui permet de la mesurer directement sur un échantillon de sang. Les premières recherches datent de WALTER (1877) qui constatait une diminution du CO_2 du sang dans l'intoxication acide expérimentale. Il établit une méthode de dosage du CO_2 dans le sang comme mesure du degré d'intoxication acide. Pendant longtemps, ces recherches furent laissées dans l'oubli. Des essais de MEYER, MINKOWSKI, KRAUS et JACQUET n'eurent pas plus de succès jusqu'à ce que, en 1903, BEDDARD, PEMBREY et SPRIGGS s'en emparèrent pour les confirmer.

Cependant, on reconnut l'importance de ces travaux seulement après que HENDERSON avait publié les résultats de ses nombreuses recherches. Et ce fut en se basant sur ces travaux qu'on a pu attaquer avec fruit le problème de la détermination de l'alcalinité du sang par le dosage de l'acide carbonique dans le sang.

WALTER avait pu travailler sur du sang artériel dans ses expériences sur les animaux. Ensuite, sa méthode présente une technique extrêmement compliquée. Elle était donc inutilisable pour des recherches sur l'homme. On a cependant pu démontrer que le sang veineux, prélevé dans des conditions déterminées, peut être utilisé pour les recherches cliniques.

Pour remettre le sang veineux dans les conditions du sang artériel et éviter de cette manière la possibilité d'erreur, CHRISTIANSON, DOUGLAS et HALDANE (1904) ont saturé le sang veineux avec de l'air, contenant du CO_2 sous la tension qui existe dans le sang artériel normal. De cette manière, ils déterminaient non pas la teneur du sang veineux en CO_2 , mais sa capacité en CO_2 sous la tension normale. Aujourd'hui, tous les auteurs sont de l'avis que seule, cette détermination de la capacité en CO_2 du sang veineux donne une mesure exacte de la teneur en bicarbonate.

Pour le choix d'une méthode convenable, nous nous sommes adressé à l'étude critique qu'a fait récemment H. GOLLWITZER sur les trois procédés les plus employés.

La *méthode de Rohonyi* est employée en Allemagne pour les recherches cliniques. C'est un procédé titrimétrique, par lequel on dose la teneur en NaHCO_3 du sérum, privé des albumines, à une tension CO_2 constante qui est celle de l'air atmosphérique, c'est-à-dire de 0,04 %. Comme indicateur, on se sert de l'alizarine qui est très sensible, tout en n'étant pas altérée par l'acide carbonique mis en liberté.

En Amérique, on se sert surtout de la *méthode de Van Slyke* qui détermine le pouvoir de combinaison des acides au plasma sanguin par addition d'acide chlorhydrique et titration de l'excès d'acide.

GOLLWITZER a fait une série de recherches à l'aide de ces deux méthodes et a comparé les résultats à ceux qu'il obtenait, en même temps, avec une méthode rigoureusement scientifique qui est celle de BARCROFT. Il arrive à conclure que les valeurs que donne la méthode de ROHONYI

sont beaucoup trop faibles, et que celles qu'on obtient avec la méthode de titration de VAN SLYKE sont trop élevées. Il dit que, même pour les recherches cliniques courantes, les résultats sont trop inexacts. Les seuls procédés qui suffisent aux exigences actuelles sont les méthodes gazométriques. GOLLWITZER préconise celle de BARCROFT et HALDANE qui est, parmi le grand nombre de méthodes employées pour les recherches scientifiques, la plus exacte et la moins compliquée. Elle a pour principe de mesurer la pression du gaz résultant de l'addition d'acide au sang dans un espace clos. — Après que SWANSON et HULETT avaient montré les avantages de l'extraction du gaz par le vide, VAN SLYKE eut l'idée de modifier la méthode de BARCROFT en la simplifiant de telle façon qu'elle est complètement applicable aux recherches cliniques tout en donnant des résultats précis.

Le dosage se fait, soit sur le sang complet, soit sur son plasma seulement. Nous préférons ce dernier, parce qu'il est plus facile à manier et parce qu'il expose moins à des erreurs de technique. En effet, quand on analyse le sang complet, on doit tenir compte de l'oxygène combiné à son hémoglobine, ce qui complique singulièrement les calculs. Ensuite, le plasma peut être conservé longtemps, sans altération dans sa capacité de combiner le CO_2 , tandis que le sang, total ou défibriné, montre une diminution de sa réserve alcaline peu de temps après qu'il a été prélevé. Cette formation apparente d'acides dans le sang complet fut découverte par CHRISTIANSEN, DOUGLAS et HALDANE qui trouvèrent une baisse sensible dans sa capacité en CO_2 en moins d'une heure après sa prise. Ils ne pouvaient donc aboutir à des résultats comparables qu'à partir du moment où ils arrivaient à espacer, d'un

laps de temps toujours constant, la prise de sang et le dosage de son CO_2 . Le plasma, au contraire, peut être conservé quelquefois pendant plus d'une semaine sans altération de sa capacité en CO_2 , si l'on prend la précaution d'éviter son contact avec les parois du verre par interposition d'une couche de paraffine, et de le conserver dans une glacière. Enfin, de nombreuses recherches ont montré qu'il existe une coïncidence frappante entre la capacité en CO_2 du plasma et celle du sang complet. Nous ne concevons donc pas l'avantage qu'on aurait à doser ce dernier.

L'appareil et la technique de dosage que nous allons décrire *in extenso* dans le chapitre suivant ont été publiés par VAN SLYKE et CULLEN en 1917. Ces auteurs ont décrit en même temps un micro-appareil, basé sur le même principe et qui permet de doser des quantités de sang inférieures à 1 cm^3 . Il n'y a cependant aucun avantage à substituer cet appareil au précédent pour des recherches cliniques. En 1921, VAN SLYKE et W. C. STADIE ont publié une modification de l'appareil qui permet le dosage d'un grand nombre de gaz du sang, tels que l'oxygène, l'acide carbonique, l'oxyde de carbone, la méthémoglobine, etc. Ils ont fait eux-mêmes des dosages comparatifs du CO_2 avec l'ancien et le nouvel appareil et concluent qu'il n'y a pas lieu de changer la méthode ancienne, beaucoup plus simple et qui donne des valeurs aussi précises.

Cette méthode gazométrique de Van Slyke et Cullen se base sur le principe qui consiste dans la propriété que possèdent les acides forts de déplacer, dans une solution, les acides faibles de leur combinaison. Ainsi l'acide sulfurique, ajouté au plasma contenant de l'acide carbonique

libre et combiné sous forme de bicarbonate, déplacera cet acide carbonique qui est alors extrait par le vide et dosé.

Pour éviter la réabsorption de l'acide carbonique par les liquides desquels on vient de l'extraire, SWANSON et HULETT transvasent le gaz dans une burette sans abandonner le vide. Ceci exige un appareillage spécial et des manipulations délicates. VAN SLYKE a simplifié ce temps de l'opération en déplaçant le liquide et non le gaz de l'espace clos après l'extraction, et de manière à pouvoir mesurer le gaz extrait sur le mercure au sommet de l'espace, où se fait l'extraction.

Le dosage est fait à la température de la chambre et sous la pression atmosphérique ambiante, facteurs dont on doit tenir compte pour le calcul des résultats.

Méthode de Van Slyke et Cullen

Détermination du taux des bicarbonates par l'extraction du CO_2 total du sang veineux

TECHNIQUE

I. — LA PRISE DE SANG

Le sujet doit éviter tout exercice musculaire violent pendant l'heure qui précède la prise de sang. Ceci, pour écarter toute cause d'erreur, imputable à la production exagérée d'acide lactique qui abaisserait le bicarbonate sanguin. La deuxième précaution consiste à éviter la stase dans le vaisseau sur lequel on prélève le sang. En effet, un arrêt prolongé de la circulation veineuse aurait pour conséquence une accumulation du CO_2 dans le sang stagnant. La prise de sang sur une veine du pli du coude sans compression étant dans certains cas irréalisable, on pourra tourner la difficulté en se servant du garrot compresseur qu'on relâche aussitôt que l'aiguille a pénétré dans la veine. Puis on attend quelques instants, pour que le sang stagnant ait pu passer plus loin. Cependant la prise de sang sans stase qui, à première vue, semble d'une exécution fort délicate, est parfaitement réalisable et est adoptée par presque tous les expérimentateurs.

Le sang est recueilli dans un tube centrifugeur contenant une petite quantité d'oxalate de potassium pulvérisé

(environ 3-5 centigrammes pour 5 cm³ de sang). Il est important d'éviter tout contact avec l'air pendant cette manipulation, pour que le sang n'abandonne pas une partie de son CO². Le moyen le plus simple pour y arriver est de prélever le sang à l'aide d'une seringue, munie d'une aiguille assez fine et parfaitement étanche. Il est recommandé de ne pas faire d'aspiration, pour qu'il ne s'introduise pas de bulle d'air entre le piston et le sang recueilli. On vide ensuite la seringue sans brusquerie dans le tube, sous une couche d'huile de paraffine.

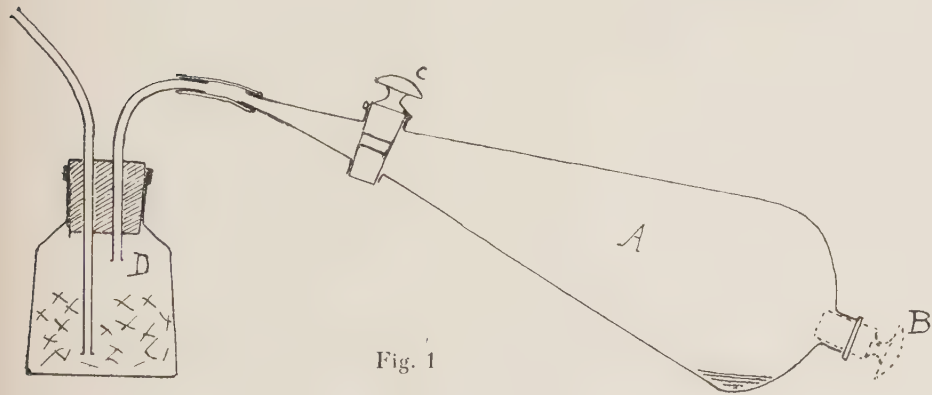
Pour mélanger le sang à l'oxalate de potassium, on agite légèrement l'aiguille dans ce dernier, plutôt que de secouer tout le tube centrifugeur, car l'huile de paraffine absorbe assez facilement le CO². Son effet protecteur pour la déperdition du gaz carbonique s'exerce surtout par sa surface, où elle empêche la diffusion libre des gaz entre le milieu extérieur et intérieur.

En prenant toutes ces précautions, on obtient du sang sensiblement équivalent à celui qui circule dans les veines du sujet. Certains auteurs se sont contentés de le recueillir dans un tube en le laissant tomber, par un jet fin, à travers l'air ambiant. Il s'échappe, pendant son trajet de quelques fractions de seconde, une quantité de CO² telle que le sang recueilli se rapproche du sang artériel au point de vue de sa tension en CO². Ce procédé est moins précis et ajoute une source d'erreur à celles déjà très nombreuses de l'analyse entière.

II. — PRÉPARATION DU PLASMA

Pour séparer le plasma des globules sanguins, on n'a qu'à centrifuger le sang recueilli sous sa couche d'huile. Certains auteurs permettent même la décantation qui n'est

cependant pas à recommander. Le plasma ainsi obtenu doit alors subir une dernière opération, avant d'être prêt à l'analyse ; c'est sa saturation avec de l'air, contenant de l'acide carbonique sous la tension alvéolaire normale. A l'aide d'une pipette on prélève environ 3 cm³ de plasma qu'on introduit dans une ampoule à décantation de 300 cm³. Cette ampoule est reliée à un flacon contenant



des débris de verre mouillés. Ce dispositif, représenté par la figure ci-dessus, permet de faire passer, soit un mélange de gaz préparé spécialement, soit de l'air alvéolaire, sans qu'on n'ait à craindre, ni une évaporation du plasma par le mélange d'air artificiel trop sec, ni une condensation aux parois de l'ampoule de l'haleine de l'opérateur et une dilution consécutive du plasma.

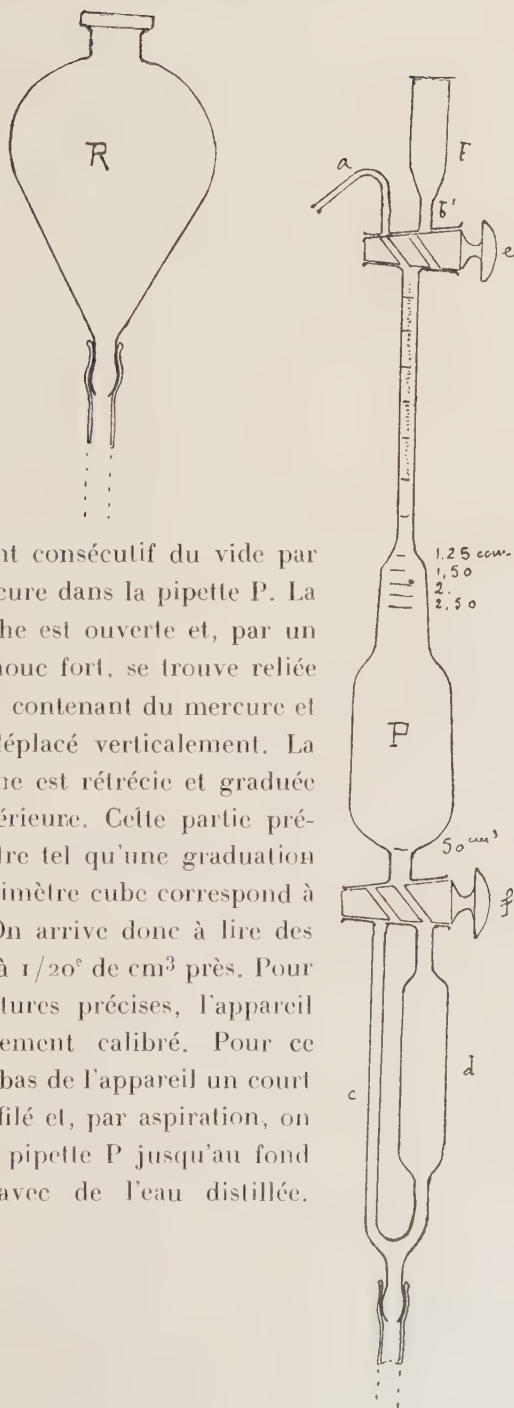
Le plasma étant introduit dans l'ampoule A, l'opérateur, sans perdre de temps, après une inspiration normale, expire rapidement et aussi complètement que possible à travers le flacon D et ferme ensuite le robinet C et le bouchon B. De cette manière, il a chassé l'air contenu dans l'ampoule A et l'a remplacé par environ 300 cm³

d'air alvéolaire dans lequel la tension du CO_2 est pratiquement égale à 5,5 %. L'erreur possible se chiffre de quelques dixièmes seulement et peut être négligée pour le résultat final. Toutefois, pour des recherches très précises, il serait indiqué de se servir d'un mélange d'air préparé au préalable et renfermant du CO_2 à la tension de 5,5 %. Ceci exige des appareils encombrants et des analyses de gaz supplémentaires. Les expériences montrent que les résultats obtenus par le premier procédé ne diffèrent que d'une quantité, négligeable en pratique, de ceux qu'on obtient en se plaçant dans les conditions mathématiquement définies qu'exigent les recherches scientifiques. Il suffit donc, pour les recherches courantes, de faire la saturation par de l'air alvéolaire de la manière que nous avons décrite ci-dessus. Elle se fait par une agitation de l'ampoule dans tous les sens pendant deux minutes entières. Ce temps de l'opération a une grande importance et certains auteurs ont même ressenti la nécessité d'inventer des appareils spéciaux qui sont des agitateurs mécaniques. Ils sont cependant complètement inutiles et ne remplacent qu'imparfaitement une bonne agitation manuelle d'une durée suffisante.

Le plasma ainsi préparé est prêt pour l'analyse. Celle-ci se fait dans l'appareil que nous allons décrire. Cet appareil, qui est reproduit à la figure 2, comprend une pipette de 50 cm^3 munie de deux robinets à double voie.

Le robinet supérieur fait communiquer la pipette soit avec une cupule *b*, destinée à recevoir le plasma, soit avec un tube capillaire *a*, qui sert à vider l'appareil. Sous la pipette *P* est adapté un tube en Y qui communique avec elle par le second robinet *f*. Une des branches *d* sert à retirer les solutions après extraction du CO_2 ; l'autre, *c*,

Fig. 2



au déchargement consécutif du vide par l'entrée du mercure dans la pipette P. La troisième branche est ouverte et, par un tube en caoutchouc fort, se trouve reliée à un récipient R contenant du mercure et qui peut être déplacé verticalement. La pipette elle-même est rétrécie et graduée à sa partie supérieure. Cette partie présente un diamètre tel qu'une graduation du premier centimètre cube correspond à $1/20^{\circ}$ de cm^3 . On arrive donc à lire des volumes de gaz à $1/20^{\circ}$ de cm^3 près. Pour justifier ces lectures précises, l'appareil doit être exactement calibré. Pour ce faire, on fixe en bas de l'appareil un court tube en verre effilé et, par aspiration, on remplit toute la pipette P jusqu'au fond du robinet e avec de l'eau distillée.

En ouvrant le robinet *f*, on retire l'eau dans un vase et l'on pèse. Chaque division de $1/20$ de cm^3 doit correspondre à 5 centigrammes d'eau.

L'appareil est fait en verre solide pour pouvoir résister au poids du mercure. Il est fixé solidement à une planche amovible qui s'applique à un support en fer, en même temps que le récipient R.

III. — MISE AU POINT DE L'APPAREIL

Comme il est destiné à extraire et mesurer un volume gazeux, il est de toute nécessité de vérifier son étanchéité, ainsi que de s'assurer qu'il ne renferme pas de gaz avant l'opération. Pour cela, on remplit tout l'appareil avec le mercure jusqu'aux tubes capillaires *a* et *b'*. Le robinet *f* étant ouvert, on ferme le robinet *e* et on abaisse le récipient R à la position 3, qui se trouve à environ 80 cm^3 au-dessous du robinet *f*. De cette façon, on obtient le vide dans la pipette P. Le mercure descendra jusque dans le tube *d* qu'il remplira à moitié environ. On remonte ensuite le récipient R en le tenant à la main. Si l'appareil est étanche et vide de tout gaz, le mercure le remplira complètement et viendra se heurter avec un bruit sec contre le robinet *e*. Toute trace de gaz servirait de coussin ; on n'entendrait pas le bruit caractéristique et l'on apercevrait une bulle d'air au-dessus du mercure. Dans ce cas, il faut vider et remplir l'appareil à plusieurs reprises pour chasser ces gaz qui, dans un appareil neuf, sont adhérents aux parois en caoutchouc et parfois même aux parois en verre. Ainsi fait, l'appareil est prêt à fonctionner.

IV. — DOSAGE DU PLASMA

Le récipient R est élevé jusqu'à la position 1, telle que le niveau supérieur du mercure, après ouverture du robi-

net e , vienne effleurcr le tube capillaire b' . Le robinet e est alors fermé. On abaisse le récipient R jusqu'à la position 2, telle que le niveau du mercure dans la pipette P atteigne la graduation 2,5. Un vide de 2 cm³ 5 existe donc dans la pipette.

Pour supprimer toute présence d'acide dans la cupule b , celle-ci est lavée avec une solution ammoniacale, sans trace de carbonates.

A l'aide d'une pipette de 1 cm³ à double trait de jauge, 1 cm³ de plasma est prélevé dans l'ampoule à décantation, puis l'extrémité effilée de la pipette plongeant jusqu'au fond, afin d'éviter le plus possible tout contact du plasma avec l'air extérieur, est versé dans la cupule b .

On ouvre légèrement le robinet e : le plasma descend dans la pipette B. On le referme lorsque le niveau supérieur de ce plasma atteint le tube capillaire b' .

On renouvelle cette manipulation : 1° avec 1/2 cm³ d'eau distillée, deux fois de suite, afin que ce liquide entraîne dans la pipette P les traces de plasma encore adhérentes aux parois de la cupule b ; 2° avec 1/2 cm³ d'une solution d'acide sulfurique à 5 %.

On peut, pour éviter le dégagement de fumée qui pourrait se produire par le contact du plasma et de l'acide sulfurique, verser dans la cupule une goutte d'alcool caprylique chimiquement pur, avant d'introduire l'acide sulfurique. Cette précaution n'est pas indispensable.

Pour assurer l'étanchéité du robinet e , on verse une goutte de mercure dans la cupule b , qui est également lavée avec de l'eau pour enlever toute trace d'acide sulfurique.

On a donc introduit dans l'appareil exactement 2 cm³ 5 de liquide. On abaisse alors le récipient R dans la posi-

tion 3, telle que le vide se produit dans l'appareil. Le robinet *f* est fermé au moment où le niveau du mercure atteint la graduation 50 de la pipette et l'appareil enlevé de son support. On agite alors tout l'appareil sens dessus sens dessous, 15 fois au minimum, pour rendre complète l'action de l'acide sulfurique sur les carbonates du sérum. Il se dégage du CO_2 . La pipette est ensuite remplacée dans son support. On ouvre le robinet *f*, de façon que les liquides contenus dans la pipette P s'écoulent dans le tube *d*, sans cependant y laisser pénétrer le gaz CO_2 , ce qui oblige de fermer le robinet *f* avant l'écoulement complet des liquides. Quelques dixièmes de cm^3 restent donc dans la pipette P. Le robinet *f* est ensuite ouvert, de façon à faire communiquer la pipette P et le tube *c*, en même temps que le récipient R est relevé. Le mercure pénètre dans la pipette, refoulant les quelques gouttes du liquide restant et comprimant le gaz carbonique extrait. Ce gaz occupera dans la pipette un certain volume, dont la lecture sera faite aussitôt que le niveau du mercure dans la pipette aura atteint celui du mercure contenu dans le récipient R, c'est-à-dire lorsque ce gaz sera sous une pression égale à la pression atmosphérique. Une cause d'erreur pratiquement négligeable, si la lecture est faite immédiatement, est due à la réabsorption de CO_2 par les quelques gouttes du liquide restant dans la pipette P après la fermeture du robinet *f*.

Pour faire une lecture correcte, il faut tenir compte de la petite colonne de liquide qui s'interpose entre le niveau du mercure et le gaz. La pression atmosphérique exacte dans l'espace occupé par le gaz n'est pas obtenue, quand l'égalité de surface est établie entre les deux niveaux du mercure, et, à ce moment, il faut encore élever le réci-

pient R d'une hauteur telle que le ménisque du mercure dans la pipette P monte d'une quantité égale au $1/14^e$ de la hauteur de la colonne du liquide. Comme cette dernière dépasse rarement 5 divisions, la correction à faire n'est en moyenne pas supérieure à une demi-division.

Le volume du gaz extrait se lit facilement entre le robinet supérieure et le niveau de la solution aqueuse. Il ne reste alors plus qu'à calculer les résultats de la façon dont nous allons parler plus loin.

Pour vider l'appareil, on fait redescendre le mercure dans le tube *e*, on tourne le robinet *f* pour faire communiquer *d* avec P et le mélange gazeux et liquide est chassé par le tube capillaire *a*. Il s'échappe en même temps un peu de mercure qu'on recueille et qu'on purifie à travers une peau de chamois.

L'appareil est de nouveau prêt à fonctionner pour un autre dosage. Les quelques gouttes d'eau qui restent attachées aux parois ne renferment que des quantités négligeables de CO_2 et ne gênent pas les résultats. On peut ainsi faire des séries d'analyses demandant chacune trois à quatre minutes. Quand il n'est pas en usage, on doit remplir l'appareil en entier avec de l'eau. C'est la seule attention spéciale que demande l'appareil. Le mercure est clarifié de temps à autre par filtration à travers une peau de chamois.

Remarques. — L'ammoniaque, dont on se sert pour nettoyer au préalable l'entonnoir *b*, est une solution aqueuse à 10 %. La précaution qui consiste à alcaliniser les parois est particulièrement importante car le dernier liquide qui passe régulièrement dans la cupule *b* est l'acide sulfurique. — On libère la solution ammoniacale

de son carbonate, en y ajoutant une petite quantité de solution saturée d'hydrate de baryum. On filtre et on précipite l'excès avec un peu de sulfate d'ammoniaque.

On peut se passer facilement de l'alcool caprylique, surtout si l'on ne possède pas un produit chimiquement pur. En effet, comme ce dernier renferme habituellement beaucoup d'impuretés, les erreurs commises par son emploi pourraient être assez importantes pour influencer les résultats finaux.

V. — CALCUL DES RÉSULTATS

Le volume de gaz qu'on obtient par cette simple extraction représente, selon la température, 95 à 96 % du gaz carbonique total qui existait dans le plasma analysé, plus tout l'air (0,05-0,04 cm³) dissout par les 2 cm³ 5 de solution aqueuse sur laquelle on opère. Il faudra donc soustraire le volume d'air, dissout dans les conditions de l'expérience, du volume total obtenu par la lecture. Ceci se fait en se basant sur le coefficient de solubilité de l'air dans l'eau à la température ambiante.

Les 4 à 5 % du CO² total qui ne sont pas extraits, à cause de la solubilité du CO² dans l'eau, peuvent être déterminés par une seconde extraction qui donnera de nouveau 95-96 %. En les ajoutant au premier résultat, on aura donc environ 99,8 % du CO² total. Il est cependant beaucoup plus simple de remplacer cette deuxième extraction par un calcul approprié qui est d'une exactitude aussi parfaite. Les auteurs de la méthode ont établi, en tenant compte des températures, des pressions et de la solubilité des gaz, une série de facteurs qui permettent un calcul rapide de toutes les corrections nécessaires. Nous croyons inutile de reproduire les considérations théo-

riques et les nombreuses expériences qui ont conduit les auteurs à l'établissement de ces facteurs et qui témoignent de leur précision. Nous nous contenterons d'exposer la table ci-dessous, qui est assez explicite et se passe de tout commentaire.

TABLE

V = cm³ de gaz obtenus par la lecture après une extraction unique.

Température de l'analyse	Air dissout dans 2,5 cm ³ d'eau, à retrancher de V et multiplier le résultat : 1 ^o) par A pour obtenir CO ₂ en millig. 2 ^o) par C pour obtenir CO ₂ en cm ³ (à 0° et 760 mm de pression)		A	C
C° (1)	cm ³	mg		
13	0,051	$\frac{B (2)}{760} \times 1,935$	$\frac{B (2)}{760}$	0,985
16	0,050	» 1 924	»	0,980
17	0,049	» 1,912	»	0,974
18	0,048	» 1,900	»	0,968
19	0,048	» 1,889	»	0,962
20	0,047	» 1,877	»	0,956
21	0,046	» 1,866	»	0,950
22	0,045	» 1,854	»	0,944
23	0,045	» 1,842	»	0,938
24	0,044	» 1,831	»	0,932
25	0,043	» 1,819	»	0,927
26	0,042	» 1,808	»	0,921
27	0,041	» 1,796	»	0,915
28	0,040	» 1,784	»	0,909
29	0,040	» 1,773	»	0,903
30	0 039	» 1,761	»	0,897

(1) C° - la température en centigrades.

(2) B représente la pression atmosphérique en mm. de mercure qui existe au moment de l'analyse dans l'espace où cette dernière est effectuée.

Le chiffre obtenu exprime le volume du CO_2 total, à la température de 0° et à la pression de 760 mm., pour 100 volumes de plasma. Sa valeur pour un adulte normal au repos varie de 53 à 77 volumes pour cent. La moyenne chez l'adulte à jeun depuis douze heures environ est autour de 60, chez l'enfant autour de 50 volumes pour cent. Au-dessus de ces chiffres, c'est alcalose ; au-dessous, l'acidose.

CHAPITRE V

De l'acidité vraie

NOTIONS DU pH

Les théories sur la dissociation électrolytique des solutions n'ont évidemment pas manqué d'être appliquées au sang. Elles ont apporté des notions très précieuses sur la constitution physico-chimique des humeurs de l'organisme. Ces études ont donné naissance à des travaux érudits et sont encore, à l'heure actuelle, le sujet de nombreuses publications qui, tout en ayant pour la plupart une haute valeur scientifique, n'intéressent pas le médecin en général, parce que, à défaut des notions élémentaires, il ne les comprend pas, ou, du moins, très mal.

Nous nous proposons donc, au risque de paraître simpliste, de rappeler ici quelques éléments de la physico-chimie, appliquée à l'étude du sang, et de montrer comment le médecin peut les utiliser pour son diagnostic.

Le sang et les humeurs ont une réaction alcaline, dont la détermination précise se fait par l'étude de la concentration en ions H.

Qu'entendons-nous par concentration en ions H ou, plus brièvement, CH ? — Prenons pour exemple l'eau (H_2O) ; elle se compose d'ions H et d'ions OH. Chacun de ces ions possède une charge électrique qui est positive pour l'ion H—(H^+) et négative pour l'ion OH—(OH^-). — Or, l'ion (H^+) est commun à tous les acides, tout comme l'ion (OH^-) se retrouve chez tous les corps basiques. — L'union d'un nombre équivalent de ces ions de charges contraires donne une solution neutre : H_2O .

Cependant, les choses ne se passent pas d'une manière aussi simple. En réalité, dans l'eau, une partie seulement des ions est dissociée, c'est-à-dire s'est divisée en H^+ et OH^- . Cette quantité d'ions libres est proportionnelle à la quantité non dissociée, d'après la loi des masses d'OSTWALD :

$$\frac{\text{H}^+ \times \text{OH}^-}{\text{H}_2\text{O}} = \text{constante (K)}$$

Cette constante a été établie pour l'eau étant égale à $K = 0,000\ 000\ 000\ 0001$, qu'on peut écrire 1×10^{-14} ou plus exactement $1 \times 10^{-14,14}$. La partie dissociée est donc si petite par rapport à celle qui ne l'est pas, qu'on peut écrire $\text{H}^+ \times \text{OH}^- = \text{constante}$.

Si l'on ajoute un acide à de l'eau, les ions H^+ qu'on introduit ainsi étant dissociés et le produit $\text{H}^+ \times \text{OH}^-$ devant rester constant, la solution contient d'autant moins d' OH^- qu'elle possède plus d' H^+ . Si c'est un alcalin qui est ajouté à l'eau, le phénomène inverse se produit et H^+ diminue proportionnellement. On peut, par conséquent, déterminer soit l'acidité d'une solution, soit son alcalinité, en indiquant la quantité d'ions H^+ qu'elle contient, c'est-à-dire sa concentration en ions H.

L'eau, qui est une solution neutre renfermant autant d'ions H^+ que d'ions OH^- , a pour constante $K = 1 \times 10^{-14.14}$. La concentration en ions H est donc égale à $1 \times 10^{-7.07}$. Depuis SØRENSEN et pour des raisons de commodité, on note les concentrations en ions H par le symbole pH qui représente l'inverse du logarythme de C_H . Comme pour l'eau, $C_H = 1 \times 10^{-7.07}$, son $pH = 7.07$. Ce chiffre représente la neutralité.

Une solution acide a un C_H plus élevé, par exemple : 1×10^{-5} ou pH^5 , tandis que pour une solution alcaline, le C_H est plus bas, par exemple : 1×10^{-8} ou pH^8 .

La détermination du pH d'une solution donnée est donc une mesure de sa réaction acide ou alcaline. Cette réaction a été appelée par MICHAËLIS « réaction actuelle ». Elle mesure l'acidité vraie, c'est-à-dire l'acidité ionique, celle qui intervient immédiatement et à chaque instant dans les réactions chimiques. Elle diffère de la réaction de titration qui répond au nombre des ions H qu'on pourrait libérer, si l'on dissociait complètement le système.

Pour nous faire comprendre, prenons comme exemple une solution acide que nous voulons titrer par addition d'une base. La solution acide renferme un certain nombre d'ions H libres (représentant le pH), qui sont neutralisés d'abord par les ions OH de la base introduite. Mais, au fur et à mesure de cette neutralisation, des ions H non dissociés de l'acide vont se libérer pour remplacer les ions H neutralisés. Ceux-ci sont de nouveau neutralisés et ainsi de suite, jusqu'à ce que la totalité des ions H soit entièrement neutralisée par les ions OH .

La titration alcalimétrique, mesurant la totalité des ions H dissociés et non dissociés d'une solution, ne peut

donc donner la réaction vraie de solutions non complètement dissociées.

Or, le sang, ainsi que toutes les humeurs de l'organisme, sont des solutions complexes renfermant, à côté d'acides divers, des bases qui en constituent les tampons. Il est donc indispensable, si l'on veut connaître leur réaction vraie, de déterminer leur pH.

MÉTHODES DE DÉTERMINATION DU P-H DU SANG

Pour déterminer le p-H du sang, on peut se servir soit de la méthode électrométrique, soit de la méthode colorimétrique. Elles présentent une foule de variantes avec des techniques diverses, mais les deux les plus en usage sont celles décrites par MICHAËLIS, professeur à Berlin, dans un livre qui a été traduit en français par H. CHABANIER et C. LOBO-ONELL. Elles exigent, pour être comprises, une description minutieuse. Leur reproduction, inutile d'ailleurs, dépasserait le cadre de ce travail. Qu'il nous suffise de rappeler leur principe.

La méthode électrométrique repose sur le principe suivant : On plonge dans le liquide une lame de platine, recouverte de mousse de platine et saturée d'hydrogène, et on utilise comme deuxième électrode une électrode impolarisable, telle que l'électrode au calomel d'OSTWALD. Il s'établit entre le liquide et la lame une différence de potentiel qui est fonction de la concentration en ions H et peut se mesurer à l'aide de l'électromètre capillaire.

Pour déterminer la réaction sanguine par la méthode électrométrique, il faut une quantité relativement grande de sang, un appareil de précision ; elle exige une attention constante et une manipulation extrêmement minu-

tieuse, puisqu'elle se fait sur une solution contenant du CO_2 . Par contre, elle est d'une précision extrême et ses résultats peuvent aller jusqu'à la quatrième décimale. La méthode électrométrique est donc d'un emploi limité et n'est guère utilisée que pour des recherches scientifiques.

Méthode colorimétrique. — La détermination du pH par la méthode des indicateurs d'après SOERENSEN est celle que l'on emploie dans les recherches courantes. Le principe en est le suivant : On prépare à l'avance une série de solutions mères appropriées ; le mélange de ces solutions en proportions variables permettra d'obtenir au moment voulu des solutions tampons d'un pH bien déterminé. Pour déterminer le pH d'une solution, on ajoute à cette dernière un indicateur approprié ; puis on recherche quelle est la solution tampon (préparée en mélangeant entre elles les diverses solutions étaçons mentionnées ci-dessus) qui communique à l'indicateur la même teinte que la solution, dont on cherche le pH.

Le pH des diverses solutions tampons est soigneusement déterminé, une fois pour toutes, par la méthode électrométrique. Le pH recherché est donné par la valeur du pH de la solution tampon qui communique à l'indicateur la même teinte que la solution essayée.

Procédé de Lévy, Rowntree et Marriott. — Pour l'application de la méthode colorimétrique à la détermination du pH dans le sang, un grand nombre de procédés ont été proposés, dont un des plus simples est celui décrit par LÉVY, ROWNTREE et MARRIOTT en 1915. La technique consiste à faire dialyser le sang ou le plasma à travers de petits sacs de collodion, ce qui le débarrasse de ses protéines et le décolore. 3 cm³ de sérum sont saturés avec

de l'air alvéolaire du sujet, de façon à contenir une proportion normale de CO_2 dissout. Puis ils sont mis à dialyser pendant cinq minutes, à la température de la chambre, avec 3 cm^3 d'une solution de chlorure de sodium à 0,8 %. On ajoute comme indicateur quelques gouttes de phénol-sulphone-phtaléine. La couleur du dialysat est comparée avec celle de solutions étalons de phosphate de concentration pH connue.

La méthode présente le grave défaut de donner des résultats d'une inexactitude parfois trop manifeste. Les erreurs sont dues à la déperdition du CO_2 , à l'inconstance de la perméabilité des membranes donnant des différences de réaction dans des solutions différentes, à la variabilité des dilutions et aux fautes de température. Il faut dire que, en dépit de la grande simplicité de sa technique, elle est relativement peu employée.

Procédé de Glenn E. Cullen. — CULLEN, en tenant compte des progrès réalisés dans la méthode colorimétrique par les travaux récents de WALPOLE, CLARK, PARSONS, CULLEN et HASTINGS, a élaboré, en 1922, un procédé de détermination du pH du sang qui est suffisamment précis et peut être adopté aujourd'hui par tout laboratoire. Il est basé sur un facteur déterminé expérimentalement, et qui est nécessaire pour convertir en pH du plasma non dilué, à 38°, correspondant à la détermination électrométrique, le résultat de la lecture colorimétrique du plasma dilué et à la température de la chambre.

La technique se résume dans ce qui suit : Eviter le contact de l'air dans la prise de sang qui se fait, sous une couche d'huile, dans un tube contenant de l'oxalate de K. On centrifuge. — On prépare des tubes contenant chacun

20 cm³ d'une solution de chlorure de sodium et quelques gouttes de rouge de phénol. On ramène cette solution à un pH=7,4 ou 7,5 par addition de quelques gouttes de NaOH. On recouvre la solution ainsi préparée avec une couche d'huile minérale. Dans chaque tube, on introduit 1 cm³ de plasma, on agite sous l'huile, et l'on fait la détermination de pH, en comparant la coloration avec les solutions étalons du type SOERENSEN. La température est notée au moment de la lecture. Les corrections se font par une formule établie, une fois pour toutes, par comparaison de la méthode colorimétrique avec la méthode électrométrique.

Les résultats sont assez exacts pour les recherches courantes, puisqu'ils s'obtiennent à 1 ou 2 centièmes près. — La valeur moyenne du pH sanguin (le même que celui du plasma) est de 7,4 avec des oscillations physiologiques extrêmes de 7,33 à 7,50. Le pH du sang veineux est en moyenne inférieur de 0,02 au pH du sang artériel ; la détermination du pH du sang veineux peut donc être considérée comme la mesure pratiquement exacte de la réaction actuelle du sang circulant.

Dans les humeurs (1) de l'organisme autres que le plasma sanguin, nos connaissances sur le pH sont encore assez limitées. Mais il est probable que ces humeurs se rapprochent très près du plasma quant à leur réaction. PARSONS et SHEARER (1920) ont trouvé dans le liquide céphalo-rachidien un pH correspondant à la normale du

(1) Par humeurs du corps nous comprenons la lymphe, le liquide céphalo-rachidien, les transsudats, exsudats, mais non les sécrétions, telles que le suc gastrique, la bile, les urines, etc.

plasma sanguin. CULLEN et BOOTS ont observé un pH semblable dans les liquides articulaires.

Les valeurs extrêmes du pH sanguin qu'on a pu observer, et en dehors desquelles la vie est impossible, sont 6,98 et 7,8. Le chiffre 6,98 est la valeur du pH la plus basse qu'on ait pu rencontrer dans le coma fatal ; 7,8 est la valeur du pH à laquelle on voit apparaître les symptômes de tétanie.

CHAPITRE VI

Interprétation des renseignements fournis par les différentes méthodes

Comment, en nous aidant de toutes ces méthodes, pourrions-nous diagnostiquer, pronostiquer et traiter un cas d'acidose ?

Par des réactions, rappelées dans notre deuxième chapitre, nous avons pu établir la présence de cétonurie chez un malade. Peut-être le dosage dans les urines et dans le sang des corps acétoniques, le dosage des acides aminés, des autres acides organiques et de l'ammoniaque, la recherche du coefficient d'imperfection uréogénique et du coefficient de LANZENBERG, permettront-ils de poser un pronostic approximatif, mais ils serviront surtout à établir un régime approprié. Ces notions ont été suffisamment étudiées dans les publications de M. LABBÉ, DESGREZ, BIERRY, RATHERY, BITH, etc., pour que nous nous croyions autorisé de les passer sous silence. Elles demanderaient d'ailleurs un développement dépassant le cadre de ce travail restreint.

Chez un malade présentant de la cétose, nous ne sommes nullement autorisé à porter le diagnostic d'acidose. Ce diagnostic d'acidose, son pronostic et l'effet du traitement par les alcalins devront être établis de la manière suivante :

La recherche de l'équilibre acide-base est d'une importance capitale. Nous avons indiqué le moyen de déterminer la réserve alcaline du sang et sa concentration en ions H et nous en avons donné les valeurs normales. Or, le bicarbonate du sang peut rester normal, ou augmenter, ou diminuer, et dans chacun de ces cas, le pH peut être normal, élevé ou abaissé. Suivant la combinaison de ces deux facteurs — bicarbonate et pH — on peut concevoir neuf conditions différentes possibles. Une seule de ces combinaisons est normale, c'est celle où le bicarbonate et le pH sont dans les limites normales.

Toutes ces conditions de l'équilibre acido-basique du sang ont été plus ou moins bien étudiées dans les travaux récents de J.-J. HENDERSON et HAGGARD, de SCOTT, MELROY et COLLIP, de DAVIES, HALDANE et KENNAWEY, de GRANT et GOLDMANN, de PETERS et BARR, de L. C. RUSSEL et de bien d'autres. Plusieurs d'entre elles sont très rares et n'ont été observées que dans l'expérimentation. En pratique, il suffit d'en connaître deux qui se rencontrent le plus fréquemment : 1° pH est normal et le bicarbonate diminué : 2° pH est abaissé et le bicarbonate diminué.

Nous avons déjà montré que la réserve alcaline constitue une constante physiologique qui se maintient normalement grâce à une fonction de compensation par l'élimination du gaz carbonique. Or, le pH est une constante physiologique beaucoup plus fixe encore et sa valeur ne sort de ses limites normales qu'au moment où l'organisme

a épuisé presque tous ses moyens de lutte compensatrice. Le bicarbonate décroît progressivement dès que l'excès des bases sur les acides diminue, tandis que le pH sanguin est presque toujours le dernier à baisser avant la mort. Tant que les facteurs de compensation seront suffisants, la réserve alcaline seule sera diminuée. C'est cette condition de l'équilibre acide-base qui a été appelée par HENDERSON « acidose compensée ». C'est elle qu'on rencontre le plus souvent en pratique et même, quelquefois, longtemps avant l'apparition du moindre symptôme clinique. Elle est encore d'un pronostic assez favorable puisque l'on peut, à ce stade, aider l'organisme à rétablir les conditions normales par l'administration bien comprise d'alcalins.

Cependant, dès que l'augmentation des acides prend une proportion telle que tous les moyens de défense ne suffisent plus à maintenir l'équilibre, le pH du sang commence à s'abaisser. La rupture de compensation s'accomplit et le malade est en imminence de coma qui s'installera dès que le pH sera descendu au-dessous de 7,2, c'est-à-dire aux environs de la neutralité. HASSELBACH et GAMMELTOFT ont appelé « acidose non compensée » cette condition de l'équilibre acido-alcalin, où le bicarbonate et le pH descendent au-dessous de la normale. C'est l'état auquel aboutissent, dans la période précédant la mort, presque tous les cas d'acidose d'origine diabétique, néphrétique, anesthésique (anesthésie à l'éther), etc...

Nous avons vu plus haut combien l'organisme lutte pour maintenir le pH normal et les cas, où la concentration en ions H n'est plus normale, sont assez rares. D'ailleurs, le pH reste normal chaque fois que le déséquilibre acide-base est imputable à la rétention d'acides non volatils, —

le contrôle respiratoire de la réaction sanguine n'étant pas intéressé. C'est ce qui se rencontre dans le diabète, la néphrite, les vomissements cycliques des enfants... *En pratique il suffira donc, pour connaître l'état d'équilibre acido-basique du sang, de faire le dosage du bicarbonate sanguin par la méthode gazométrique de VAN SLIKE, comme il a été étudié au chapitre IV.*

Quand la réserve alcaline tombera à des chiffres variant aux environs de 30 à 20 volumes pour cent, le sujet sera en imminence de coma. C'est à ce moment que le pH sanguin commence à baisser et qu'il est nécessaire de le rechercher. Cependant, au cas où le contrôle respiratoire serait troublé (cas d'intoxication par les anesthésiques), il serait toujours nécessaire de rechercher la concentration en ions H du sang en même temps que sa teneur en bicarbonate, pour se rendre compte de l'étendue des troubles organiques.

CONCLUSIONS

Les renseignements que nous sommes en droit, aujourd'hui, de demander à tout laboratoire dans un cas d'acidose sont :

1° La recherche et le dosage dans le sang et les urines des corps acétoniques permettant de connaître l'étendue du trouble dans le métabolisme des graisses et des substances albuminoïdes, et d'établir un régime approprié ;

2° Le dosage des acides aminés, des autres acides organiques et de l'ammoniaque, la recherche du coefficient d'imperfection uréogénique et du coefficient d'acidose qui y ajouteront des renseignements utiles sur le trouble des fonctions régulatrices de la nutrition générale et, en particulier, sur l'état du fonctionnement hépatique ;

3° L'étude de l'équilibre acide-base, en recherchant la valeur de la réserve alcaline du sang par la méthode gazométrique de VAN SLYKE. Elle permettra de vérifier le diagnostic d'acidose, d'en connaître la gravité et de suivre l'effet du traitement ;

4° La recherche de la concentration en ions H du sang, quand elle est nécessaire pour l'étude de l'équilibre acido-basique.

Vu :	Vu :
Nancy, le 12 janvier 1925.	Nancy, le 13 janvier 1925.
<i>Le Président de la thèse,</i>	<i>Le Doyen,</i>
G. ETIENNE.	L. SPILMANN.

Vu et permis d'imprimer :
Nancy, le 13 janvier 1925.
Le Recteur de l'Académie,
Ch. ADAM,
Membre de l'Institut.

Il nous reste à remercier M. le Docteur Marcel VÉRAIX, Chef de laboratoire de Clinique médicale à la Faculté, qui nous initia aux recherches de laboratoire et nous montra par son exemple et ses conseils la nécessité de la précision. Il fut notre guide dans l'élaboration de ce travail, nous consacrant d'une manière toute désintéressée un temps si précieux.

Qu'il trouve ici un bien faible témoignage de notre sincère reconnaissance.

BIBLIOGRAPHIE

1. ABDERHALDEN. — *Biochemisches Handlexikon*, 1911, Band I, 2, Hälfte.
2. AILES A. — L'acidose en chirurgie (*Presse Médicale*, 30 mars 1921, n° 26, p. 254).
3. BARGROFT, BOCK, HILL, PARSONS, SHOJI. — On the Hydrogen-Ion Concentration and some related Properties of Normal Human Blood (*Journal of Physiology*, 1922, LXI, p. 157).
4. BEILSTEIN. — *Organische Chemie*. Band III.
5. BEHAL. — *Chimie organique*, 1901.
6. BERGELL. — Bestimmung der β -oxybuttersäure im Harn (*Zeitschrift für Physiologische Chemie*, 1901, S. 310).
7. BLACK. — The detection and quantitativ determination of β -oxybutyrique acid in urine (*Journal of Biological Chemistry*, V, 1908-1909, p. 207).
8. BLUM (Strasburg). — *Thérapie der Gegenwart*. März 1910, S. 97).
9. BOCK A. V., FIELD H., JR M. DAND, G. S. ADAIR. — The acid-base équilibre in diabetic coma being a study of five cases treated with Insulin (*The Journal of Metabolic Research*, Vol. IV, n° 1-2, 1923, p. 27).
10. BORCHARD. — Ueber Fehlerquellen bei der Bestimmung des Azetons im Harn (*Hofmeisters Beiträge*, 1906, VIII, S. 62).
11. CANNON W. B. — Acidosis in cases of shock, hemorrhage and gaz infection (*Journal of American Medical Association*, 1918, LXX, p. 531).

12. CAMMIDGE. — Discussion on acidosis and alkalosis in Children (*British Medical Journal*, London, 1923, II, p. 318).
13. CHRISTIANSON J., DOUGLAS C. G. and HALDANE J. S. — The absorption and dissociation of carbon dioxide by human blood (*Journal Physiol.*, 1914, XLVIII, p. 244).
14. CLARKE and DOW. — Alkalies in acidosis (*The Archives of Pediatrics*, N.-Y., 1922, XXXIX).
15. COLLIP J. B. and BACKUS P. L. — The alkali reserve of the blood plasma, fluid and lymph (*Am. Journ. Physiol.*, 1920, LI, p. 551).
16. COLLIP J. B. and BACKUS P. L. — The effect of prolonged hypernea on the carbon dioxide combining power of the plasma, the carbon dioxide tension of the alveolar air and the excretion of acid and basic phosphate and ammonia by the Kidney (*Am. Journ. Physiol.*, 1920, LI, p. 568).
17. COUTIÈRE. — Ions Hydrogène et physiologie générale (*Biologie Médicale*, Vol. XIV, n° 8, octobre-novembre 1924).
18. CULLEN G. L. E. — The electrometrical Determination of plasma as a mesure of its alkali reserve (*The Journal of Biological Chemistry*, 1917, p. 361).
19. CULLEN G. L. E. — The colorimetric Determination of the Hydrogen-ion concentration of Blood Plasma (*Journ. of Biol. Chemistry*, 1922, LII, p. 521).
20. DARMSIEDTER E. — Bestimmung der β -oxybuttersäure im Harn (*Zeitschr. für physiologische Chemie*, 1902-1903, S. 355).
21. DAVIES H. W., HALDANE J. B. S. and KENNAWEY E. L. — Experiments on the regulation of the blood's alkalinity (*Journ. Physiol.*, 1920, LIV, p. 32).
22. DELORE P. — De l'alcalinité et de l'acidité des milieux biologiques (*Le Journal de Médecine de Lyon*, n° 106, 5 juin 1924).
23. DESGREZ H., BIERRY, RATHERY. — Régimes équilibrés et corps gras dans la ration des diabétiques (*Presse Médicale*, n° 89, 5 novembre 1924).

24. DOISY, EATON and CHOUKE. — Buffer Systems of Blood Serum (*Journ. of Biol. Chemistry*, LIII, p. 61).
25. ENGFELDT N. O. — Fortgesetzte Untersuchungen über die Methodik der Azetonkörperbestimmung (*Acta medica Scandinavica*, 25 Dezember 1919, LII, fasc. 3).
26. FITZ R. and VAN SLYKE D. — Studies of acidosis. IV. Relation between alkali reserve and acid excretion (*Journ. of Biological Chemistry*, 1917, XXX, p. 389).
27. FOLIN. — Eine neue Methode zur Bestimmung des Ammoniaks im Harn (*Zeitschr. für physiol. Chemie*, Bd XXXVII, 1902-1903, S. 161).
28. GEELMUYDEN H. Chr. — Ueber die Azidosisbestimmung bei Zuckerkranken (*Berliner Klinische Wochenschrift*, 17 Januar 1910).
29. GOIFFON R. — La notion d'acidité en biologie (*Presse Médicale*, n° 73, 10 septembre 1924, p. 743).
30. GOLDBERKON. — Etude sur l'acidose expérimentale. *Thèse de Paris*, 4 février 1924.
31. GOLLWITZER H. — *Biochemische Zeitschrift*, 1923, CXXXIV, p. 590.
32. GUILLAUMIN. — Sur la mesure de l'alcalinité sanguine (*Journal de Pharmacie et de Chimie*, 1923, n° 1).
33. HAGGARD N. W. and HENDERSON Y. — Hemato-respiratory functions (*Journ. of Biol. Chemistry*, 1919, XXIX, p. 163).
34. HASSELBACH K. A. — Elektrometrische Reaktionsbestimmung Kohlensäurehaltiger Flüssigkeiten (*Biochem. Zeitschr.*, 1911, XXX, S. 317).
35. HASSELBACH K. A. u. LUNDSGARD C. — Blutreaktion und Lungenventilation (*Skandin Archiv der Physiol.*, 1912, XXVII, S. 13).
36. HENDERSON L. J. — Das Gleichgewicht zwischen Basen und Säuren im Tierischen Organismus (*Ergebnisse der Physiologie*, 1909, VIII, S. 254).
37. HENDERSON L. J. — The equilibrium between oxygen and carbonic acid in blood (*Journ. of Biol. Chemistry*, 1920, XLI, p. 401).

38. HENDERSON Y. and HAGGARD N. W. — Respiratory regulations of the carbon dioxide capacity of blood. II. Low levels of carbon dioxide and alkali reserve induced by ether. Their prevention and reversal (*Journ. of Biol. Chemistry*, 1918, XXXIII, p. 345).
39. HENDERSON Y. and HAGGARD N. W. — III. The effect of excessive pulmonary ventilation (*Ibidem*, p. 355).
40. HENDERSON Y. and HAGGARD N. W. — IV. The sequence of trauma, excessive breathing, reduced carbon dioxide capacity and shock (*Ibidem*, p. 365).
41. HYMANS A. VAN DEN BERG, SIEGENBECK A. VAN HENKELOM. — Fortschritte in der Behandlung von Zucker-Kranken (*Deutsche Medizinische Wochenschrift*, n° 43, 26 Oktober 1923, S. 1355).
42. HUBBARD R. S. — Determination of the acetone bodies in urine (*Journ. of Biol. Chem.*, 1921, XLIX, n° 2, p. 357).
43. KROGH A. and KROGH M. — On the tension of gases in the arterial blood (*Skand. Arch. Physiol.*, 1910, XXII p. 179).
44. LABBÉ M. — *Le diabète sucré*.
45. LABBÉ M. — Acidose du jeûne et acidose diabétique (*Bulletin de l'Académie de Médecine*, LXXXIX, 20 février 1923).
46. LABBÉ M. — Le Syndrome acidose (*Journal de Médecine et de Chirurgie pratiques*, 10 sept. 1920 p. 625).
47. LABBÉ M., BITH H., NEPVEUX F. — Elimination des acides organiques dans l'urine des diabétiques acidotiques (*Comptes rendus de la Société de Biologie*, 8 juill. 1922).
48. LABBÉ M., BITH H., NEPVEUX F. — Le titrage des acides organiques par la méthode de Van Slyke et Palmer dans l'acidose (*Presse Médicale*, n° 45, 6 juin 1923, p. 505).
49. LABBÉ M., LABBÉ H., NEPVEUX F. — Dosage de l'acétone total et de l'acide β -oxybutyrique dans l'urine au cours des états d'acidose (*Presse Médicale*, n° 16, 24 février 1923, p. 173).

50. LABBÉ M., LABBÉ H., NEPVEUX F. — Proportions respectives des corps acétoniques éliminés par les urines au cours des états d'acidose (*Soc. de Biol.*, 1921, LXXXIV).
51. LABBÉ M., NEPVEUX F., FORSANS. — Etude sur la pathogénie de l'acidose (*Annales de Médecine*, XVI, n° 5, novembre 1924).
52. LÉVY, ROWNTREE, MARRIOTT. — A simple method for determining variations in the hydrogen-ion concentration of the blood (*The Archives of internal Medicine*, September 1915, p. 389).
53. LUBLIN A. — Ein neues Mikroverfahren zur getrennten quantitativen Bestimmung des Azetons u. der β -oxybuttersäure im Harn (*Klin. Wochenschr.*, Berlin 1922, I, S. 894).
54. LUBLIN A. — Der Werdegang der Lehre von der Azidosis bis zum heutigen Stande (*Deutsche Medizinische Wochenschr.*, n° 45, 9 November 1923, S. 1412).
55. LUNDSGARD C. — Die Reaktion des Blutes (*Biochem. Zeitschr.*, 1912, XLI, S. 247).
56. MARIE P.-L. — Le dépistage de l'acidose dans le traitement du diabète (*Presse Médicale*, 1920, n° 2, p. 19).
57. MARRIOTT. — A method for determination of the alkali reserve of the blood plasma (*The Archives of int. Medicine*, June 1916, p. 840).
58. MASEL J. — Zur Frage der Säurevergiftung beim Coma diabeticum (*J. Klin. Med.*, 1917, LXXIX, S. 1).
59. MEANS J. W., BOCK A. W. and WOODWELL W. N. — Studies of the acid-base equilibrium in disease from the point of view of the blood gases (*Journ. Exp. Med.*, 1921, XXXIII, p. 201).
60. MICHAELIS L. — Ueber die Analyse des CO₂ Gleichgewichtes im Blut nach H. Straub und K. Meyer (*Biochem. Zeitschr.*, 1920, CIII, S. 53).
61. MICHAELIS L. — *Manuel de techniques de physico-chimie* (traduit en français par H. Chabanier et Lobo-Onell), 1923.

62. MICHAELIS L. and DAVIDOFF W. — Methodisches und Sachliches zur elektrometrischen Bestimmung der Blutalkaleszens (*Biochem. Zeitschr.*, 1912, XLVI, S. 131).
63. MORAWITZ u. WALKER. — Ueber ein tonometrisches Verfahren zur Bestimmung des Gleichgewichtes zwischen Säuren u. Basen im Organismus (*Biochem. Zeitschr.*, LX, 1914, S. 395).
64. MOURIQUAND. — L'acidose (*Progrès Médical*, 1911).
65. NASH and BENEDIKT R. — The amonia content of the blood and its bearing on the mechanism of acid neutralisation in the animal organisme (*The Journ. of Biol. Chemistry*, 1921, XLVIII, p. 845).
66. NIVIÈRE M. — Les corps acétoniques et l'acétonurie. *Thèse de Lyon*, 1911-1912.
67. NOERVIG et LARSON. — Sur la réglementation neutralisatrice dans les états acidotiques (*Comptes rend. de la Soc. de Biol.*, Paris 1923, LXXXIX, p. 999).
68. PALMER W. W. and VAN SLYKE. — Studies of acidosis IX. Relationship between alkali retention and alkali reserve in normal and pathological individuals (*The Journal of Biol. Chemistry*, 1917, XXXII, p. 499).
69. PARSONS. — The relations of carbon dioxide in acidified Blood (*The Journ. of Physiol.*, 1922, LVI, p. 1).
70. PARSONS T. R., PARSONS W. and BARCROFT J. — Reaction changes in the blood during muscular work (*The Journ. of Physiol.*, 1919-1920, LIII, p. cx).
71. PEABODY F. W. — Studies of acidosis and dyspnea in renal and cardiac diseases (*The Archives of int. Med.*, August 1914, p. 236).
72. PEABODY F. W. — Clinical studies on the respiration II. The acidosis of chronic nephritis (*Arch. of int. Med.*, 1915, XVI, p. 955).
73. PETERS J. P. Jr. and BARR D. P. — The carbon dioxide absorption curve and carbon dioxide tension of the blood in cardiac dyspnea (*The Journ. Biol. Chem.*, 1921, XLV, p. 537).

74. RATHERY et BORDET. — La tension de l'acide carbonique dans l'air alvéolaire comme méthode d'appréciation de l'acidose dans le diabète (*Paris Médical*, 7 mai 1921, p. 380).
75. RONONYI H. PEST. — Das Problem der Azidosis und eine neue Methode zu ihrer Bestimmung in kleinen Blut-mengen (*Münchener Medizinische Wochenschrift*, Dezember 1920, S. 1465).
76. ROUILLARD J. — Etude physico-pathologique de l'acidose (*Presse Médicale*, n° 65, 13 août 1921, p. 645).
77. RUSSELL C. L. — Clinical types of acidosis with reference to their symptoms and treatment (*The Archives of Pediatrics*, 1922, XXXIX, p. 749).
78. RUSSEL C. L. — Symposis on acidosis (*The Archives of Pediatrics*, N. Y., 1922, XXXIX, p. 746).
79. SCHAFER. — The quantitative determination of ammonia in urine (*American Journ. of Physiol.*, 1903, VIII, p. 348).
80. SCHAFER. — A method for quantitative determination of β -oxybutyric acid in urine (*The Journ. of Biol. Chemistry*, V, 1908-1909, p. 211).
81. SHALL. — Bestimmung des Azetons vermittels des Autenriethschen Kolorimeter (*München. Mediz. Wochenschr.*, 1919, S. 812).
82. SHORT J. — The formation of acetone bodies following ether anesthesia and their relation to the plasma bicarbonate (*The Journ. of Biol. Chem.*, 1920, XLI, n° 4, p. 503).
83. SMITH L. W., MEANS J. H. and WOODWELL M. N. — Studies of the distribution of carbon dioxide between cells and plasma (*The Journ. of Biol. Chemistry*, 1921, XLV, p. 245).
84. STADIE W. C. and VAN SLYKE D. D. — Studies of acidosis XV. The carbon dioxide content and carbon dioxide capacity of plasma; venous and arterial blood (*The Journ. of Biol. Chemistry*, 1920, XLI, p. 191).

85. STILLMAN, VAN SLYKE, CULLEN and FITZ. — The blood, urine and alveolar air in diabetic acidosis (*The Journ. of Biol. Chem.*, 1917, XXX, p. 405).
86. STRAUB H. und MEIER K. — Blutgasanalysen (*Biochem. Zeitschr.*, 1918, LXXXIX, S. 156 ; — 1918, XC, S. 305 ; — 1919, XCVIII, S. 205 ; — 1919, XCVIII, S. 228).
87. SWANSON and HULETT. — The determination of gases dissolved in waters and effluents (*The Journ. of. Am. Chem. Society*, 1915, XXXVII, p. 249).
88. TAISTA S. A. — Influence of acids on the combination power of carbon dioxide in the blood plasma (*The Journ. of Biol. Chem.*, 1921, XLIX, p. 479).
89. TREADWELL. — Lehrbuch der analytischen Chemie. II. Quantitative Analysen. IV (Auflage, 1907).
90. VAN SLYKE D. D. — Studies of acidosis. VII. The determination of β -oxybutyric acid, acetoacetic acid and acetone in urine (*The Journ. of Biol. Chemistry*, 1917, XXXII, p. 455).
91. VAN SLYKE. — Studies of acidosis II. — A method for determination of carbon dioxide and carbonates in solution (*The Journ. of Biol. Chem.*, 1917, XXX, p. 347).
92. VAN SLYKE. — Determination of the bicarbonate concentration of the blood and plasma (*The Journ. of Biol. Chem.*, 1922, LII, p. 495).
93. VAN SLYKE. — Effect of ether anesth sia on the acid-base balance of the blood (*The Journ. of Biol. Chem.*, 1922, LIII, p. 277).
94. VAN SLYKE. — The theorie of acidosis (*The Archives of Pediatrics*, N. Y., 1922, XXXIX, p. 746).
95. VAN SLYKE. — Studies of acidosis. XVII. The normal and abnormal variations of the acid-base balance of the blood (*The Journ. of Biol. Chem.*, 1921, XLVI, p. 153).
96. VAN SLYKE D. D. and CULLEN G. E. — Studies of acidosis I. The bicarbonate concentration of the blood plasma, its significance and its determination as a measure of acidosis (*The Journ. of Biol. Chem.*, 1917, XXV, p. 289).

97. VAN SLYKE D. D. and FITZ R. — Studies of acidosis. VIII. The determination of β -oxybutyric acid, acetoacetic acid and acetone in blood (*The Journ. of Biol. Chem.*, 1917, XXXII, p. 495).
 98. VAN SLYKE and PALMER. — The titration of organic acids in urine (*The Journ. of Biol. Chem.*, April 1920, XLI, n° 4, p. 39).
 99. VAN SLYKE and STADIE. — The determination of gases of the blood (*The Journ. of Biol. Chem. Balt.*, 1921, XLIX, p. 1).
 100. VAN SLYKE D. D., STILLMAN E. and CULLEN G. E. — Studies of acidosis XIII. A method for titrating the bicarbonate content of the plasma (*The Journ. of Biol. Chem.*, 1919, XXXVIII, p. 167).
 101. VIOLLE. — Recherches expérimentales sur l'acidose. *Thèse de Paris*, 1910.
 102. VON PANNEWITZ G. — Die H-Ionenkonzentration des Urins in Bezug auf die « S U A Probe » (*Zeitschr. f. urolog. Chirurgie*, T. XV, fasc. 5-6, 1924).
 103. YVON et MICHEL. — *Manuel d'analyse des urines*, 1921.
-

TABLE DES MATIÈRES

	Pages
INTRODUCTION	5
CHAPITRE PREMIER. — Historique.....	9
CHAPITRE II. — Cétose et cétonurie.....	22
Analyses qualitatives.....	23
Analyses quantitatives.....	24
Méthode de Van Slyke pour le dosage des corps acétoniques	30
Analyse du sang.....	36
CHAPITRE III. — Les acides organiques libres, les acides aminés, l'ammoniaque, envisagés par leurs rapports avec l'acidose	39
CHAPITRE IV. — De l'acidose diminution de la réserve alcaline	44
Méthode de Van Slyke et Cullen. — Détermination du taux des bicarbonates par l'extraction du CO ² total du sang veineux.....	55
CHAPITRE V. — De l'acidité vraie.....	67
Notions du pH.....	67
Méthodes de détermination du pH du sang.....	70
CHAPITRE VI. — Interprétation des renseignements fournis par les différentes méthodes.....	75
CONCLUSIONS	79
BIBLIOGRAPHIE	81
